

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПСИХИАТРИИ И
НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАСЬЯНОВ ЕВГЕНИЙ ДМИТРИЕВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АФФЕКТИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ В СЕМЬЯХ С ОТЯГОЩЁННЫМ АНАМНЕЗОМ ПО ДЕПРЕССИВНОМУ И
БИПОЛЯРНОМУ АФФЕКТИВНОМУ РАССТРОЙСТВАМ

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

14.01.06 – психиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Г.Э. Мазо

Санкт-Петербург

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современные представления об аффективных расстройствах.....	13
1.2 Семейные исследования аффективных расстройств.....	16
1.3 Молекулярно-генетические исследования аффективных расстройств.....	23
1.4 Нарушения одноуглеродного метаболизма при аффективных расстройствах.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	30
2.1 Клинический материал.....	30
2.2 Методы исследования.....	32
2.3 Методы статистического анализа и математического моделирования.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	38
3.1 Клинические особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам.....	38
3.2 Частота и риски развития аффективных расстройств и соматических заболеваний среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР.....	53
3.3 Специфика темперамента и характера, а также психотравмирующих факторов детства у пробандов и их кровных родственников.....	64
3.4 Способ прогнозирования риска развития аффективных расстройств на основе отягощённого семейного анамнеза и личностных характеристик.....	72
3.5 Частота полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, среди пациентов с аффективными расстройствами и их кровных родственников.....	74
ОБСУЖДЕНИЕ.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ВЫВОДЫ.....	100
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство [РДР] и биполярное аффективное расстройство [БАР]) играют наиболее значимую роль в структуре глобального бремени заболеваний среди психической патологии: по прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения к 2030 году аффективные расстройства станут одной из ведущих причин нетрудоспособности населения (World Health Organization, 2020). Рост распространенности аффективных расстройств, а также их вклад в глобальное бремя болезней сделали изучение биологических основ РДР и БАР ключевым направлением в области биологической психиатрии и превентивной медицины, где одной из главных научных целей стало выявление в популяции лиц с высоким уровнем риска аффективных расстройств (Кибитов А.О. и др., 2020).

РДР и БАР являются мультифакториальными полигенными патологиями, что предполагает вовлечённость множества молекулярных механизмов в формирование их фенотипа (Howard D.M. et al., 2019; Mullins N. et al., 2021; Касьянов Е.Д. и др., 2021). Вклад генетических факторов в развитие аффективных расстройств, согласно близнецовым исследованиям, составляет 37% для РДР и 85% для БАР (Bienvenu O. J. et al., 2011). Кроме того, высокая клиническая коморбидность аффективных расстройств с соматическими заболеваниями (Correll C.U. et al., 2017) во многом объясняется их ассоциацией с различными иммунометаболическими нарушениями на генетическом и молекулярном уровнях (Lang U.E. et al., 2013; Amare A.T. et al., 2017; Rukavishnikov G. et al., 2021). Однако, несмотря на значительное количество фундаментальных исследований аффективных расстройств, пока не продемонстрировано каких-либо убедительных результатов в отношении устойчивых маркеров данных заболеваний, в связи с чем они не могут рекомендоваться для использования в клинической практике (Cai N. et al., 2020; McIntyre R.S. et al., 2020). Причинами подобных результатов могут быть высокая фенотипическая гетерогенность РДР и БАР (Fried E.I. et al., 2015), а также их крайне полигенная природа (Golan D. et al., 2014).

Одним из возможных методов снижения гетерогенности в выборках для изучения более биологически детерминированных случаев заболевания – является использование семейного дизайна в исследованиях. Отягощённый семейный анамнез, как факт выявления в семье случаев одного заболевания, может быть очень информативным для прогнозирования риска заболевания человека на основе полигенных и общих внешнесредовых компонентов риска (Wen Y. et al, 2017; Касьянов Е.Д. и др., 2018). Изучение семейного анамнеза также имеет практическое значение,

т.к. является стандартной частью психиатрического интервью и может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике РДР, БАР и других психических расстройств (Zimmerman M. et al., 2006).

Целесообразность таких подходов, применяемых в клинической практике и научных исследованиях, подкрепляют эпидемиологические данные: лица по крайней мере с одним кровным родственником с РДР, примерно в 2,8 раза чаще сами страдают данной патологией по сравнению с общей популяцией (Sullivan P.F. et al., 2000), а лица с БАР – до 19 раз (Smoller J.W. et al., 2003). Более того, наиболее высокому риску развития аффективных расстройств подвержены потомки двух поколений с данными патологиями (Talati A. et al., 2013), что даёт возможность сделать предположение о генетическом характере семейной агрегации РДР и БАР (Smoller J.W. et al., 2003; Flint J. et al., 2014). При этом нельзя исключить роль общих патогенных пре- и перинатальных, стрессовых, экологических и других средовых факторов, накапливающихся в семьях (Srinivasan R. et al., 2020). Сюда же относятся факторы психотравмирующих событий в детском возрасте и особенностей темперамента – как базовой характеристики индивидуальной реактивности человека на отрицательные и положительные события (Разумникова О. 2005; Azorin J.M., et al. 2012; Koenders M.A. et al., 2020).

При этом если в первых семейных исследованиях лишь количественно оценивали риски аффективных расстройств, то в последующих работах учёные сфокусировались на поиске клинических особенностей “семейных” форм РДР и БАР (Мазо Г.Э. и др., 2021). Однако опубликованные исследования с семейным дизайном крайне разнородны как по методологии, так и по клиническим характеристикам, изучаемым в них. Таким образом, изучение феномена семейной агрегации аффективных расстройств и влияния отягощённого семейного анамнеза на различные клинические характеристики является актуальной темой для исследования.

Степень разработанности темы исследования

В российской популяции проводилось только одно исследование с семейным дизайном, в котором участвовали пациенты как с аффективными расстройствами, так и расстройствами шизофренического спектра (Голимбет В.Е., 2003). В данном исследовании впервые были выявлены специфические ассоциации генов-кандидатов серотониновой и дофаминовой систем с особенностями течения шизофрении, шизоаффективного и аффективного психозов. При этом основные результаты, касающиеся родственников пациентов, были представлены только для расстройств шизофренического спектра или смешанной категории аффективных расстройств (Голимбет В. Е., 2003). Два других исследования, в которых изучался семейный отягощённый анамнез аффективными расстройствами, имели кросс-секционный дизайн, и в них не

проводилось прямого диагностического интервью с родственниками, в связи с чем использовались только данные самоотчётов пациентов (Нуллер Ю.Л. и др., 1988; Усов Г.М. и др., 2016). В работе Нуллера Ю.Л. и др. (1988) впервые были представлены данные зарубежных семейных исследований БАР и проведён межгрупповой анализ негенетических факторов риска данного расстройства. В работе Усова Г. М. и др. (2016) впервые были получены данные об агрегации различной аффективной патологии в семьях пациентов с БАР с психотическими симптомами. Таким образом, в приведённых отечественных исследованиях с семейным дизайном в большей степени изучались пациенты с шизофренией и БАР, причём нередко именно психотического уровня. В единственном исследовании с семейным дизайном, куда включались пациенты с аффективными расстройствами, основной фокус был сделан именно на генетические аспекты, но не на оценку рисков и клинические характеристики РДР и БАР. Кроме того, в приведённых исследованиях имели место быть различные методологические ограничения, такие как отсутствие стандартизированных методик для верификации диагнозов на основе международных диагностических критериев, отсутствие групп сравнения со здоровыми пробами и отсутствие поправок на пол и возраст при проведении статистического анализа.

В зарубежных публикациях, несмотря на хорошую представленность семейных исследований РДР и БАР в разных популяциях, имеет место быть подобная методологическая гетерогенность, а также конфликтные результаты о влиянии отягощённого семейного анамнеза на клиническую картину аффективных расстройств (Smoller J.W. et al, 2003; Nierenberg A.A. et al., 2007). Кроме того, опубликовано мало данных о взаимосвязи психотравмирующих факторов в детском возрасте и личностных характеристик с аффективными расстройствами в семьях пациентов (Zaninotto L. et al., 2016; Koenders M.A. et al., 2020). Малоразработанным направлением также является изучение коморбидности аффективных расстройств и соматических заболеваний в семьях с проверкой гипотезы о роли в развитии РДР и БАР генетических полиморфизмов, связанных с нарушением одноуглеродного метаболизма (ОУМ) (Wan L. et al., 2018).

Гипотеза исследования

Аффективные расстройства имеют тенденцию агрегироваться в семьях, а сам отягощённый семейный анамнез ассоциирован с определёнными клиническими характеристиками, генетическими полиморфизмами и другими коморбидными заболеваниями.

Цель исследования

Разработка методов раннего выявления и прогноза течения аффективных расстройств на основании данных об отягощённом семейном анамнезе, изучение особенностей агрегации РДР и БАР в семьях с учётом личностных, клинических и генетических факторов.

Задачи исследования:

1. Определить клинические особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РДР и БАР.
2. Изучить выявляемость и риски развития аффективных расстройств среди родственников пациентов с РДР и БАР и родственников психически здоровых пробандов.
3. Оценить выявляемость соматических заболеваний среди родственников пробандов с аффективными расстройствами.
4. Оценить влияние психотравмирующих факторов в детском возрасте на риск манифеста аффективных расстройств проанализировать личностные характеристики пациентов с РДР и БАР.
5. Сравнить частоту генетических полиморфизмов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с ОУМ, среди пациентов с РДР и БАР, их кровных родственников, а также проанализировать их влияние на клинические характеристики заболевания.

Научная новизна

Впервые было проведено классическое семейное исследование аффективных расстройств в российской популяции. Впервые продемонстрирована связь между особенностями характера и темперамента и развитием аффективных расстройств среди поражённых и здоровых родственников, а также построена модель оценки риска аффективных расстройств с учётом отягощённого семейного анамнеза и черт темперамента. Впервые проанализирована частота выявляемости разных видов насилия и пренебрежения в детстве в семьях среди пациентов с аффективными расстройствами и их родственников, а также в семьях с пробандами без психических расстройств. Впервые проведен анализ генетических полиморфизмов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с нарушением одноуглеродного метаболизма, у лиц с аффективными расстройствами в рамках семейного дизайна в российской популяции.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационного исследования значительно расширили существующие представления о влиянии отягощённого семейного анамнеза по аффективным расстройствам на развитие и течение РДР и БАР у пациентов. Выявленные социально-демографические, клинические и генетические факторы риска развития аффективных расстройств у пациентов с семейным отягощённым анамнезом по РДР и БАР имеют высокую практическую значимость в определении необходимости дополнительного скрининга сопутствующих психических и соматических патологий, а также в определении прогноза развития данных расстройств у незатронутых родственников ещё в доманифестном периоде. Полученные результаты диссертационного исследования также применимы при проведении семейного консультирования родственников пациентов с аффективными расстройствами как с целью психообразовательных и антистигматизационных интервенций, так и с целью снижения бремени заболевания для семьи с использованием скрининга психических расстройств в группах риска неклинической популяции и проведением психокоррекционных методик для профилактики травмирующих событий у детей и подростков. Полученные результаты послужат основой для разработки рекомендаций и методических пособий для врачей-психиатров, медицинских генетиков и клинических психологов.

Методология и методы исследования

Научное исследование одобрено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол №7, №ЭК-2013). Сбор материала для исследования производился на базе отделения трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Для решения поставленных задач данное исследование было выполнено в три основных этапа:

I Этап (n=172): Кросс-секционное исследование клинических особенностей течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам (ДЭ/РДР или БАР) в сравнении с пациентами без отягощённого семейного анамнеза.

II Этап (n=181): Семейное кросс-секционное исследование выявляемости аффективных расстройств у кровных родственников пробандов с ДЭ/РДР или БАР и пробандов без каких-либо психических расстройств. В изучаемых группах также анализировались особенности темперамента и характера и частота психотравмирующих факторов детства.

III Этап (n=99): Кросс-секционное исследование частоты встречаемости полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, среди пациентов с аффективными расстройствами, их кровных родственников в сравнении с группой здоровых лиц.

Таким образом, участниками исследования являлись лица европейского происхождения, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, и отвечающие следующим критериям включения:

1. Пациенты (пробанды) старше 18 лет, чьё состояние отвечало диагностическим критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода (ДЭ) или РДР (F32 или F33), а также БАР (F31). В исследование включались пациенты с коморбидными расстройствами тревожного спектра и расстройствами пищевого поведения.

- 1.1 Кровные родственники пробандов с ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет (необходимо обоюдное подтверждение кровного родства пациентом и родственником 1-й или 2-й степеней родства).

2. Пробанды старше 18 лет без ДЭ/РДР или БАР, а также других установленных в процессе осмотра психических расстройств.

- 2.1 Кровные родственники пробандов без ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет (необходимо обоюдное подтверждение кровного родства пациентом и родственником 1-й или 2-й степеней родства).

Критериями не включения для всех участников исследования являлись: сопутствующий психический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09, F20-29, а также F60-99; эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 месяцев до 5 лет; наличие в анамнезе тяжелой травмы головного мозга, острого нарушения кровообращения или инфекционного заболевания нервной системы с устойчивым неврологическим дефицитом, а также тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации. *Критериями исключения* для всех участников исследования являлись: желание участника прекратить участие в нём; неспособность участника исследования продолжать участие из-за агрессивного поведения, а также угрозы для собственной жизни или жизней других людей.

Каждый из участников проходил комплексное обследование по специально разработанной карте исследования, которая включала стандартные социо-демографические и антропометрические данные, сведения об отягощённом семейном анамнезе психическими расстройствами и соматическими заболеваниями, а также различные клинические характеристики аффективных расстройств. На этапе включения в исследование все участники (пациенты и их кровные родственники) проходили диагностическое обследование с помощью полуструктурированного интервью MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview). В ходе

исследования использовались следующие психометрические инструменты: Опросник Клонингера для оценки черт характера и темперамента (Temperament Character Inventory, TCI) (Cloninger C.R., 1994), Опросник детских травм (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) (Pennebaker J.W. et al., 2013), Рейтинговая шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale) (Williams J.B., et al., 2008).

Генетический анализ. Для долговременного хранения биоматериала (кровь) были применены современные методики её стабилизации. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из венозной крови методом фенол/хлороформной экстракции. Молекулярная диагностика аллелей полиморфизмов генов MTHFR (C677T и A1298C), MTR (A2756G) и MTRR (A66G) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами («SNP-экспресс-PB») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовалась тест-система для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь». Для определения аллелей однонуклеотидных полиморфизмов использовались наборы производства НПФ «Литех», г. Москва. ПЦР-анализ осуществлялся с помощью программируемых амплификаторов с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» (Rotor-Gene3000/6000 (CorbettResearch, Австралия), Rotor-GeneQ (Qiagen, Германия).

Статистический анализ и визуализация данных проводились на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение – $M(\sigma)$, а также медиана и межквартильный размах – $Md (IQR)$. Категориальные переменные описывались процентными долями с приведением абсолютных чисел – $\%(n)$. Распределение количественных определялось согласно критерию Колмогорова-Смирнова. Межгрупповые сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев. Для анализа количественных переменных использовались тест Крускала-Уоллиса и пост-хок критерий Манна-Уитни для попарных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае анализа таблиц с малым числом наблюдений также применялся двусторонний точный критерий Фишера. При проведении множественного тестирования гипотез применялась поправка Бонферрони. Дополнительно вычислялся размер эффектов по критериям Cramer's V для результатов генетического анализа, которые интерпретировались следующим образом: $ES \leq 0,2$ – слабый результат, $0,2 < ES \leq 0,6$ – умеренный результат, $ES > 0,6$ – результат сильный. Для определения факторов риска применялась линейная, а также бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными и анализом ROC-кривых с оценкой чувствительности и специфичности. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве тенденции к значимости. Для каждого фенотипа аффективного

расстройства на II этапе исследования дополнительно был рассчитан широко используемый параметр семейной агрегации – семейный риск рецидива (λ_s или FRR, familial recurrence risk) – определяющийся как доля пораженных пар родителей и пробандов среди всех пар родителей и пробандов выборки (K_s) в сравнении с распространенностью заболевания в нормальной популяции (K) – $\lambda_s = K_s/K$ (Khoury M.J., Beaty T.H., et al., 1988).

Положения, выносимые на защиту

1. Аффективные расстройства (РДР или БАР) демонстрируют высокий уровень агрегации в семьях, а также являются факторами риска наличия соматических и неврологических заболеваний у кровных родственников.
2. Пациенты с ДЭ/РДР и отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам характеризуются большей частотой коморбидных расстройств тревожного спектра, а также специфическими клиническими характеристиками с моделирующим эффектом пола.
3. Пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом характеризуются высокой частотой разных видов насилия и пренебрежения в детстве, а также специфическими особенностями темперамента и характера.
4. Пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом характеризуются носительством минорных аллелей полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и метионин синтазы MTR 2756A>G, а минорный аллель полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов диссертации обоснована достаточным размером исследуемых выборок, использованием валидных методик, согласно поставленным целям и задачам, применением корректных методов статистического анализа данных. Основные результаты диссертационной работы доложены на таких мероприятиях, как: European College of Neuropsychopharmacology Seminar, Saint Petersburg (5-7 декабря 2018 года, Санкт-Петербург), 19th WPA World Congress of Psychiatry (21-24 августа 2019 года, Лиссабон, Португалия), II Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (12-15 февраля 2019 года, Москва), 29th European Congress of Psychiatry (10-13 апреля 2021 года, виртуально); 2021 American Psychiatric Association Annual Meeting (1-3 мая 2021 года, виртуально), XVII Съезд психиатров России (15-18 мая 2021 года,

Санкт-Петербург), International “Stress and Behavior” Neuroscience Conferences 2021 (16-19 мая 2021 года, Санкт-Петербург).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведён анализ отечественных и зарубежных исследований по изучаемому направлению, разработан дизайн исследования, выполнено комплексное обследование пациентов и их родственников с последующим анализом результатов. Первый этап исследования проводился в рамках Российского национального консорциума по психиатрической генетике; доля участия в подготовке и сборе данных – 60 %, в статистическом анализе – 100 %, в обобщении и анализе материала – 90 %. Интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций проводились при непосредственном участии автора. Доля участия автора на последующих этапах в сборе данных исследования – 100 %, в статистическом анализе – 100 %, в обобщении и анализе материала – 90 %.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование, изучающее вопросы клинических и генетических факторов риска развития аффективных нарушений в семьях с отягощённым анамнезом по депрессивному и биполярному аффективному расстройствам, соответствует формуле специальности 14.01.06 – «Психиатрия» и областям исследования: п. 1 – «Общие патогенетические основы психической патологии» и п. 4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных».

Публикация результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, 3 статьи, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science».

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 122 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, три главы, обсуждение, выводы, список условных обозначений, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 203 наименования, в том числе 13 отечественных и 190 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об аффективных расстройствах

Аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР)) являются мультифакториальными полигенными патологиями, что предполагает вовлечённость множества молекулярных механизмов в формирование их фенотипа (Касьянов Е.Д. и др., 2021). Данные расстройства часто регистрируются в семьях в различных поколениях, что даёт возможность сделать предположение о генетическом характере семейной агрегации РДР и БАР (Flint J. et al., 2014; Vieta E. et al., 2018). При этом нельзя недооценивать роль общих патогенных пре- и перинатальных, стрессовых, экологических и других средовых факторов в семьях (Srinivasan R. et al., 2020).

С клинической точки зрения, РДР и БАР – хронические психические расстройства настроения, которые чаще всего манифестируют в молодом и среднем возрасте (медианный возраст манифеста РДР составляет 32 года, в то время как для БАР I типа - 18,2 лет, БАР II типа - 20,3 лет), из-за чего у пациентов существенно снижается качество жизни и уровень социального функционирования, что в ряде случаев может привести к ранней инвалидизации и нетрудоспособности (Kessler R.C. et al., 2005; Merikangas K.R. et al., 2007; James S.L. et al., 2017). При этом несвоевременная диагностика РДР и БАР ведет к более тяжелому течению заболевания, формированию терапевтической резистентности и повышению риска суицида (Jaworska-Andrzejewska P. et al., 2019).

Аффективные расстройства играют наиболее значимую роль в структуре глобального бремени заболеваний среди психической патологии, и по прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2030 году станут одной из ведущих причин нетрудоспособности (World Health Organization, 2020). Эти прогнозы основываются на высокой распространенности аффективных расстройств в течение жизни (lifetime prevalence): депрессивный эпизод (ДЭ) или РДР - 18,3%, БАР - 2,5% (Kessler R.S. et al., 2012). Вероятность развития РДР у женщин в 1,7 раза выше, чем у мужчин, причём данные различия в распространенности не зависят от социально-экономического положения или происхождения. Такие биологические различия могут в большей степени способствовать такой половой диспропорции в распространённости РДР, чем социально-экономические различия между мужчинами и женщинами (Albert P.R., 2015; Labaka A. et al., 2018). В отличие от РДР, распространённость БАР I типа среди женщин и мужчин равнозначна, тогда как распространённость БАР II типа среди женщины почти в 2 раза чаще, чем у мужчин (Albert P.R., 2015). Эти данные дают основания о необходимости изучения влияния пола при изучении вопроса накопления аффективных расстройств в семьях. Почти 75%

пациентов с РДР и БАР на каком-то этапе своей жизни страдают еще одним сопутствующим психическими расстройствами (в основном тревожного спектра) или расстройствами, ассоциированными с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) (Kessler R.C. et al., 2003; Merikangas K.R. et al., 2007).

С аффективными расстройствами ассоциирован высокий риск суицидального поведения – второй наиболее частой причины смертности в возрасте от 15 до 29 лет (World Health Organization, 2014). Согласно опубликованным данным ВОЗ 2/3 людей, совершивших суицидальную попытку, имели депрессивные проявления. Кроме того, более 20% пациентов, страдающих РДР и БАР, совершают суицидальные попытки, из которых значительная часть являются завершенными (Bachmann S., 2018).

Ассоциация аффективных расстройств с различными метаболическими и иммунными нарушениями прослеживается на генетическом и молекулярном уровнях (Lang U.E. et al., 2013; Amare A.T. et al., 2017), что во многом объясняет их высокую клиническую коморбидность с соматическими заболеваниями: пациенты с аффективными расстройствами находятся в группе повышенного риска развития ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсульта, а также повышенного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Fiedorowicz J.G. et al., 2011; Correll C.U. et al., 2018). Справедлива и обратная тенденция - пациенты с соматическими заболеваниями имеют повышенные риски аффективных расстройств (Walker J. et al., 2018). Данные наблюдения позволяют предположить, что патофизиология РДР и БАР имеет мультисистемный характер и не ограничивается одной нервной системой (Незнанов Н.Г. и др., 2017) Более того, общие генетические локусы риска или общие биологические пути могут лежать в основе плейотропии между аффективными расстройствами и соматическими заболеваниями (Bulik-Sullivan B. et al. 2015; Amare A.T. et al., 2017; Zhu X. et al., 2014). Эти данные определяют целесообразность изучения вопросов коморбидности аффективных расстройств и соматических заболеваний при проведении семейных исследований. Такой подход гипотетически позволит выделить общие закономерности наследования и патофизиологические особенности формирования этих заболеваний.

Исторически сложилось так, что аффективные расстройства рассматривались как следствие дисбаланса в моноаминовых нейромедиаторных системах, таких как серотониновая, норадренолиновая и дофаминовая (Goodwin, F. Et al., 2007). Однако, помимо нейромедиаторных гипотез, для аффективных расстройств выявлены механизмы развития, связанные со неспецифическими гормональными (Holsboer F. et al., 2021), нейротрофическими (Grande I. et al., 2010), нейровоспалительными (Мазо Г.Э. и др., 2014; Furtado M. et al., 2015) и метаболическими факторами (Gecici O. et al., 2005; Bot M. et al., 2015), которые являются ведущими в формировании широкого круга соматической патологии. Однако, несмотря на полученные

результаты множества нейробиологических и молекулярно-генетических исследований аффективных расстройств, пока не было выявлено достоверных маркеров риска развития данных заболеваний, в связи с чем они не могут использоваться для прогнозирования индивидуального риска заболевания, его клинического прогноза или эффективности фармакотерапии (McIntyre R.S. et al., 2020; Cai N. et al., 2020).

Выявлению клинически релевантных биологических маркеров аффективных расстройств препятствует их высокая фенотипическая гетерогенность, которая проявляется высокой вариабельностью симптомов и их тяжести, клинического течения и эффективности фармакотерапии (Fried E. I. Et al., 2015). Ещё одной важной причиной подобных результатов является то, что генетическая природа таких мультифакториальных расстройств, как РДР и БАР, вероятно, обусловлена небольшим по эффекту совместным влиянием множества распространённых генетических вариантов, из-за чего текущие исследования в области психиатрической генетики не имеют достаточной статистической мощности для обнаружения генетических вариантов полногеномного уровня значимости (Golan D. et al., 2014). Кроме того, в реализации имеющегося генетического риска большое значение имеют психологические и средовые факторы, влияние которых может искажать значимость изучаемых биологических маркеров. Другая причина конфликтности результатов – сложности фенотипирования аффективных расстройств, связанные с противоречивой ситуацией с дефинициями «клинических фенотипов» РДР и БАР (Кибитов А.О. и др., 2020).

Изучение отягощённого семейного анамнеза может стать решающим в генетических исследованиях аффективных расстройств (Касьянов Е.Д. и др., 2018). Это связано с тем, что семейный дизайн является одним из самых востребованных в области психиатрической генетики, т.к. анализ ассоциаций между родственниками может быть крайне информативным для прогнозирования риска заболевания человека на основе генетических и внешнесредовых компонентов риска (Wen Y. et al., 2017). Кроме того, оценка риска аффективных расстройств позволит прогнозировать развитие психопатологии у восприимчивых людей, что в будущем позволит разработать специализированные профилактические программы для раннего вмешательства и применить персонализированный подход в диагностике и лечении.

Вместе с тем, несмотря на ряд вышеперечисленных преимуществ, семейный дизайн редко применяется в психиатрии не только в клинических, но и генетических исследованиях из-за трудностей включения родственников.

1.2 Семейные исследования аффективных расстройств

Цель исследований с семейным дизайном – оценить имеет ли определённое заболевание тенденцию агрегироваться в семьях. Для этого в семейных исследованиях сравнивается выявляемость заболевания среди кровных родственников поражённого пробанда с выявляемостью данного заболевания среди родственников незатронутых пробандов или с частотой заболевания в общей популяции. Более высокая частота заболевания среди кровных родственников поражённых пробандов указывает на то, что данное заболевание имеет семейный характер. Вместе с тем, это не означает, что такая агрегация среди кровных родственников пациента опосредуется только генами, т.к. семейные исследования, в отличие от близнецовых исследований и исследований с усыновлёнными детьми, выявляют именно семейные факторы риска, которые являются сложным конгломератом взаимодействия генов и внешней среды (gene-environment interactions) (Касьянов Е.Д. и др., 2020).

Семейные исследования аффективных расстройств, опубликованные до 1960 года, имели свою специфику, так как в них не различались униполярные и биполярные расстройства. Дополнительные методологические ограничения включали в себя отсутствие групп сравнения, выставление диагнозов не на основе стандартизированных диагностических критериев аффективных расстройств, а также отсутствие поправок на пол и возраст при оценке риска. Несмотря на эти ограничения, 13 исследований, опубликованные до 1960 года, выявили повышенный риск аффективных расстройств среди родственников поражённых пробандов по сравнению с имеющимися оценками риска аффективных расстройств в общей популяции (Tsuang M.T. et al., 1990).

Главные семейные исследования аффективных расстройств были проведены во второй половине XX века. В израильской выборке было выявлено 19-кратное увеличение риска БАР и 12,4-кратное увеличение риска РДР среди кровных родственников первой степени пробандов с БАР в сравнении с родственниками группы сравнения (Gershon E.S. et al., 1975). Чуть позже Tsuang et al. опубликовали результаты семейного исследования пробандов с диагнозами шизофрении, БАР, РДР в сравнении с группой контроля. Был выявлен почти 18-кратно повышенный риск развития БАР среди родственников пробандов с БАР по сравнению с контролем. Риск БАР также был значительно повышен среди родственников пробандов с РДР (в 10 раз) по сравнению с контрольной группой. При этом риск РДР был незначительно повышен у родственников пробандов с БАР (12,4% против 7,5% для контрольной группы) и значительно повышен у родственников пробандов с РДР (15,2% против 7,5%) (Tsuang M.T. et al., 1980).

В следующем крупном семейном исследовании, проведенном Gershon et al., анализировалось пять групп пробандов с диагнозами: БАР I типа, БАР II типа, шизоаффективное

расстройство (ШАР) и РДР в сравнении с контрольной группой (Gershon E.S. et al., 1982). Родственники первой степени пробандов с БАР I типа имели сходные риски как для БАР I типа (4,5%), так и для БАР II типа (4,1%) по сравнению с рисками для контрольной группы 0% и 0,5% соответственно. Родственники пробандов с БАР II типа также имели повышенный риск БАР I типа (2,6%) и БАР II типа (4,5%). Кроме того, родственники пробандов с БАР (I и II типов) также имели повышенные риски РДР (14,0% и 17,3% соответственно) по сравнению с родственниками контрольной группы (5,8%).

С другой стороны, риск БАР не был значительно повышен среди родственников пробандов с РДР. Weissman и др. также обнаружили более сильную агрегацию БАР I типа среди родственников пробандов с данным расстройством, чем среди пациентов с РДР (Weissman M.M. et al., 1984). Более того, Gershon et al. также оценили риск аффективных расстройств (включая БАР, РДР и ШАР) среди детей поражённых родителей и обнаружили значительно более высокий риск развития патологии, если у двух родителей имелось аффективное расстройство (74%), чем если бы затронут был только один родитель (27%) (Gershon E.S. et al., 1982). Эти же авторы сообщают о скорректированных по возрасту рисках заболевания у родственников второй степени (тети, дяди, бабушки и дедушки) поражённых пробандов. Хотя качество данных для родственников второй степени было ниже, чем для родственников первой степени, эти оценки предполагают, что риски сопоставимы с популяционными рисками, то есть, риск БАР I или II типов составляет 0,4-1,1%, а риски РДР среди родственников второй степени биполярных пробандов составляет 3,6-5,4%. Отсутствие повышенного риска этих расстройств в сравнении с общей популяцией среди родственников второй степени также наблюдалось в более раннем исследовании Smeraldi E et al. (1977).

В семейных исследованиях, где изучались только пробанды с РДР, было показано, что лица по крайней мере с одним кровным родственником с РДР примерно в 2,8 раза чаще сами страдают данной патологией по сравнению с общей популяцией (Sullivan P.F. et al., 2000). Более того, наиболее высокому риску развития депрессии подвержены потомки родственников из двух поколений с установленным диагнозом РДР (Talati A. et al., 2013).

В рамках исследований с семейным дизайном также можно выяснить, имеется ли перекрытие в семьях аффективных (БАР, РДР) с другими психическими расстройствами (Smoller J.W. et al., 2003). Было показано, что родственники пробандов с депрессивным подтипом ШАР имели более высокий уровень частоты шизофрении, чем родственники пробандов с биполярным подтипом ШАР, что указывает на то, что данный подтип может быть ближе к аффективному спектру, тогда как депрессивный подтип ШАР – ближе к шизофрении. В целом, эти данные подтверждают широко распространенное различие между биполярными и униполярными

аффективными расстройствами и еще раз подчеркивают неоднородность пациентов, диагностируемых в рамках ШАР (Andreasen N.C. et al., 1987).

Если в первых исследованиях с семейным дизайном лишь количественно оценивали риски аффективных расстройств, то в последующих работах учёные сфокусировались на поиске клинических особенностей “семейных” форм РДР и БАР (Касьянов Е.Д. и др., 2018). Несмотря на высокую методологическую гетерогенность семейных исследований РДР, можно выделить ряд наиболее специфичных характеристик у пациентов с отягощённым семейным анамнезом (Мазо Г.Э. и др., 2021), например: манифест заболевания в более раннем возрасте (Weissman M.M. et al., 1984; Nierenberg A.A. et al., 2007), более высокая частота сопутствующих тревожных расстройств ещё до первого эпизода депрессии (Weissman M.M. et al., 2016), более длительная продолжительность депрессивных эпизодов (McGuffin P. et al., 1996), более высокая рекуррентность (Kendler K.S. et al., 1999), более высокая частота депрессии с атипичными нейровегетативными симптомами (Lamers F. et al., 2016), более высокий риск терапевтической резистентности (Serretti A. et al., 2014), более высокие риски развития зависимости от ПАВ (Weissman M.M. et al., 2016), суицидальных мыслей и суицидальных попыток (Kendler K.S. et al., 2000; Hawton K. et al., 2013; Weissman M.M. et al., 2016), а также коморбидных психических расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство (Klein D.N. et al., 2003; van Loo H.M. et al., 2018), паническое расстройство (Kendler K.S. et al., 1994), булимия (Kendler K.S. et al., 1994) и антисоциальное расстройство личности (Williamson D.E. et al., 1995). Однако не во всех исследованиях, в которых изучался отягощённый семейный анамнез у пациентов с РДР, данные клинические находки имели (Nierenberg A.A. et al., 2007; Sullivan P.F. et al., 2000).

Клинические исследования семей с высоким риском развития БАР также подтверждают факт наличия специфических клинических характеристик заболевания (Craddock N. et al., 2013). Улиц с отягощённым семейным анамнезом по БАР манифест развивался в более раннем возрасте (до 18 лет) в 15 раз чаще, чем у лиц без отягощённого семейного анамнеза по данному расстройству (Mendlewicz J. Et al., 1972; Pavuluri M.N. et al., 2006). Кроме того, имеются данные о том, что БАР, манифестирующие в раннем детстве, может представлять собой отдельную форму «семейного» расстройства, генетически тесно связанную с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (Todd R.D. et al., 2002).

Отягощённый семейный анамнез по БАР является важным клиническим предиктором вероятного биполярного течения аффективного расстройства у пациента с одним или несколькими депрессивными эпизодами ещё до первого эпизода гипо-/мании или смешанного состояния (Craddock N. et al., 2013). Вследствие этого, развитие депрессивных состояний в раннем возрасте у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по БАР было предложено

расценивать как ранний предиктор БАР (Thase M.E. et al., 2006). Причём имеются данные, что у сиблингов пациента отмечался аналогичный возраст манифеста БАР (O'Mahony E. et al., 2002).

Было предположено, что БАР с ранним манифестом может представлять собой более тяжелый подтип аффективного расстройства с более сильным генетическим влиянием (Schurhoff F. Et al., 2000). В исследовании подростков с БАР Strober et al. (1988) обнаружили, что пациенты с препубертатным манифестом расстройства хуже отвечали на терапию солями литием, а их кровные родственники имели в 4 раза больший риск (29,4%) манифеста БАР, чем родственники пробандов с БАР подросткового возраста (7,4%). Один из последних метаанализов семейных исследований БАР с манифестом в подростковом возрасте продемонстрировали также повышенный риск суицида и других коморбидных психических расстройств (Vaudreuil C.A.H. et al., 2018).

Ещё одним важным клиническим фактором является более тяжёлое течение БАР у пробандов с отягощённым семейным анамнезом. Так, в группе пациентов с БАР I типа с семейной историей данного расстройства наблюдается более высокая частота эпизодов обоих полюсов и более высокая вероятность госпитализации по сравнению с пациентами без отягощённого семейного анамнеза БАР (Mrad A. Et al., 2007). Кроме того, у лиц с отягощённым семейным анамнезом по данному расстройству более высок риск развития БАР с быстрыми циклами – одного из самых прогностически неблагоприятных подтипов БАР (Saunders E.H. et al., 2008). Также у лиц с отягощённым семейным анамнезом по БАР более высок риск развития панического расстройства, психотических симптомов, болезней зависимости от ПАВ и суицидального поведения (Saunders E.H. et al, 2008), что также говорит о худшем прогнозе. Интересно, что имеются ограниченные данные и о повышенных рисках развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пробандов с отягощённым семейным анамнезом по БАР (Toma S. et al., 2019), а также у их кровных родственников без симптомов данного расстройства (Coello K. et al., 2018).

Рядом авторов предполагается, что уровень и характеристики ответа на стабилизаторы настроения может служить маркером для выявления семейных подтипов БАР. Исследования, изучающие взаимосвязь между отягощённым семейным анамнезом по БАР и реакцией на литий, дали смешанные результаты, но некоторые из них обнаружили лучший ответ среди пациентов с отягощённым семейным анамнезом (Grof P. Et al., 1994), в то время как другие не обнаружили существенной или даже обратной зависимости (Coryell W. et al., 2000).

Хотя более высокая частота заболевания среди кровных родственников поражённых пробандов может указывать на роль генетических факторов в его развитии, исследования с семейным дизайном не позволяют количественно оценить генетическое влияние и отделить его от внешнесредовых эффектов. В свою очередь, близнецовые исследования, которые сравнивают

группы моно- (МЗ) и дизиготных (ДЗ) пар близнецов могут помочь проанализировать генетический и внешнесредовой вклад. Это происходит из-за того, что в близнецовых исследованиях сравниваются показатели конкордантности (согласованности) заболевания между МЗ близнецами, которые считаются генетически идентичными, и ДЗ близнецами, которые имеют половину общих генов.

Допуская равные условия, т.е. что общее влияние окружающей среды на МЗ близнецов не отличается от влияния окружающей среды на ДЗ близнецов, значительно более высокие уровни конкордантности у МЗ близнецов отражают собственно генетическое влияние. Тем не менее, уровень согласованности у МЗ близнецов, который составляет менее 100%, означает, что факторы окружающей среды всё-таки влияют на проявление генетического влияния – фенотип заболевания. Исследования близнецов также могут быть использованы для оценки вклада генетических факторов и факторов окружающей среды в дисперсию подверженности расстройству. При этом стоит понимать, что наследуемость демонстрирует силу генетических влияний для популяции, но не для отдельного человека, и оценки наследуемости могут изменяться в зависимости от изучаемой популяции (Kendler K.S., 2001a).

Поскольку во многих ранних исследованиях не проводилось различий между БАР и РДР, сводные показатели относились к смешанному фенотипу аффективных расстройств. Анализируя результаты 11 близнецовых исследований, опубликованных между 1928 и 1986 годами, включающих 195 пар МЗ близнецов и 255 пар ДЗ близнецов, учёные сообщили о наследуемости на уровне 78% (МЗ пары) и 29% (ДЗ пары) (Tsuang M.T. et al., 1990).

Результаты мета-анализа высококачественных семейных и близнецовых исследований показали, что наследуемость РДР находится в диапазоне от 31 до 42% (Sullivan P.F. et al., 2000; Kendler K.S. et al., 2006).

Однако эпидемиологические исследования показывают более высокий уровень распространенности РДР среди женщин (Aalto A.M. et al., 2012), что ставит вопрос о влиянии пола на уровень наследуемости данного расстройства. Два основных исследования, которые рассматривали данные вопросы, имели сходные результаты (Kendler K.S., 2001b; Kendler K.S., 2006). Так, в обоих исследованиях наследуемость РДР была значительно выше у женщин, чем у мужчин (40 против 30% и 42 против 29% соответственно).

Коррекция модели показала, что наследуемость БАР составляет 79%, а остаточная часть дисперсии (21%) связана с индивидуальной средой (Kendler K.S. et al., 1995). Причём в более поздних исследованиях наследуемость БАР только увеличилась и составила 85%, что гораздо больше шизофрении - 81%, болезни Альцгеймера – 75% и РДР – 37% (Bienvenu O. J. et al., 2011).

Несмотря на различия в методах оценки и диагностики, близнецовые исследования БАР и РДР в целом соответствуют друг другу в наблюдении большей согласованности между МЗ

близнецами, чем ДЗ близнецами. Это дает убедительные доказательства гипотезы о том, что данные аффективные расстройства имеют генетическую природу. Тем не менее, оценки наследуемости составляют менее 100%, что свидетельствует о влиянии факторов окружающей среды (Smoller J.W. et al., 2003).

В исследованиях приёмных детей анализируются показатели распространённости заболевания у биологических и приемных родителей пробанда. При этом если гены влияют на риск развития заболевания, биологические (генетически связанные) члены семьи должны иметь больше схожих черт, чем приёмные родители, не имеющие общих генов с детьми при общих факторах влияния среды (Smoller J.W. et al., 2003). Было проведено только несколько исследований изучали БАР и РДР, используя современное определение фенотипов данных расстройств расстройства (Mendlewicz J. et al., 1977; Wender P.H. et al., 1986). Mendlewicz J. et al. сравнили показатели заболеваемости у приемных и биологических родителей у 29 усыновленных детей с БАР и у 22 здоровых усыновленных детей; они также изучили два дополнительных набора контроля: родители 31 биполярного пациента, которые не были усыновлены, и родители 20 человек, которые заразились полиомиелитом в детстве или в подростковом возрасте (последняя группа была предназначена для контроля факторов, связанных с воспитанием ребенка-инвалида). Частота аффективных расстройств (включая БАР, РДР, ШАР и циклотимию) была значительно выше у биологических родителей (31%), чем у приемных родителей (12%) пробандов с БАР.

Аналогичные выводы сделаны из датского исследования приёмных детей, представленного Wender et al., где анализировались показатели заболеваемости у биологических и приемных родителей 71 усыновленного ребенка, которые были госпитализированы с аффективными расстройствами (в том числе 27 с РДР и 10 с БАР), а также у 71 приемного ребенка без аффективных расстройств, сопоставимого по возрасту, полу и времени, проведенному с биологической матерью, возрасту при усыновлении и социально-экономическому статусу (Wender P.H. et al., 1986). Наблюдалась значительно более высокая частота аффективного расстройства (включая БАР и РДР) у биологических родителей больных приемных детей, чем у биологических родственников контрольной группы.

Однако, помимо генетических факторов, результаты семейных исследований могут указывать на агрегацию и внешнесредовых факторов в семьях, к которым в т.ч. относятся воспитание в токсичной семейной обстановке. С одной стороны, имеются достоверные результаты, свидетельствующие о негативном влиянии детских психотравм (физического, эмоционального и сексуального насилия) на развитие психопатологии (Norman R.E., et al., 2012; McLaughlin K.A. et al., 2012; Hovens J.G.F.M. et al., 2015). С другой стороны, какие-либо нарушения в функционировании семей с отягощённым анамнезом по аффективным

расстройствам являются вторичными по отношению к РДР или БАР и могут рассматриваться в качестве дополнительной цели при проведении психокоррекционных методик или психотерапии, т.к. дети родителей с аффективными расстройствами нередко растут в сложной обстановке, опосредованной психическим расстройством близкого родственника (Lau P. et al., 2020).

Несмотря на представленные данные семейных исследований, детский психотравмирующий опыт у потомков пациентов с аффективными расстройствами изучался лишь в нескольких исследованиях (Koenders M.A. et al., 2020). В нескольких работах было продемонстрировано, что потомство пациентов с аффективными расстройствами имеет более высокий уровень травматического опыта, чем дети родителей без каких-либо психических расстройств (Goldstein B.I. et al., 2010; Schreuder M.M. et al., 2016). При изучении различных показателей функционирования семей с аффективными расстройствами, было выявлено, что они демонстрируют более высокий уровень конфликтов, меньшую сплоченность и организованность по сравнению с контрольными семьями (Freed R.D. et al., 2015; Shalev A. et al., 2018).

Важно также отметить, что высокие показатели наличия психотравмирующего опыта у пробандов с отягощённым семейным анамнезом, особенно по результатам психометрических инструментов, могут быть опосредованы повышенной сенситивностью испытуемых к различным социальным стрессорам (Kupferberg A. et al., 2016). По этой причине, важной частью подобных исследований является анализ компонентов реагирования человека на раздражители внешней среды, которые тесно связаны с личностными характеристиками человека, в особенности, наиболее биологически детерминированной чертой - темпераментом (Разумникова О.М., 2005). Семейные исследования аффективных расстройств в целом продемонстрировали более высокие показатели по таким дименсиям темперамента, как избегание опасности, поиск новизны и, реже, зависимость от поощрения (Evans L. et al., 2005; Harley J.A. et al., 2011; Greenwood T.A. et al., 2013; Zaninotto L. et al., 2016). Имеются также данные, что определённые дименсии темперамента связаны с определёнными клиническими характеристиками. Так, высокие показатели по дименсии избегания опасности у пациентов с аффективными расстройствами были ассоциированы с отсутствием ответа на терапию и повышенной рекуррентностью (Teraishi T. et al., 2014; Balestri M. et al., 2019).

Таким образом, в семейных исследованиях аффективных расстройств целесообразно изучать не только клинические характеристики заболевания, но и психотравмирующий опыт детского возраста, а также особенности темперамента, как меры базового уровня реактивности, настроения и энергии человека (Azorin J.M. et al., 2012).

1.3 Молекулярно-генетические исследования

Поиску генов-кандидатов аффективных расстройств – наиболее востребованный в прошлом подход, основанный на существующих гипотезах патогенеза, оказался малоэффективным и продемонстрировал низкий уровень репликации полученных результатов (Border R. et al., 2019; Касьянов Е.Д. и др., 2021). Так, в обширном анализе 18 основных генов-кандидатов РДР (например, SLC6A5, BDNF, COMT и HTR2A) не выявили значимых ассоциаций для какого-либо генетического варианта. Данные результаты свидетельствуют о том, что ранние гипотезы о генах-кандидатах для РДР были неверными и что большое количество ассоциаций, о которых сообщалось в научной литературе, вероятно, являлись ложноположительными (Border R. et al., 2019) и не подтверждались в репликационных исследованиях. Отрицательные результаты были также получены для генов-кандидатов при шизофрении (Johnson E.C. et al., 2017). В связи с чем, рабочая группа по геномике Национального института психического здоровья (США) рекомендовала «отказаться от исследований генов-кандидатов психопатологических, когнитивных или поведенческих фенотипов в пользу сильных, объективных ассоциативных исследований» (Gordon J., 2018).

Другой подход изучения аффективных расстройств базировался на анализе генетического сцепления (Genetic Linkage Studies) и использовал семейный дизайн исследований. Однако данные 12 исследований с подобным дизайном не продемонстрировали воспроизводимых результатов, а биоинформатический анализ областей сцепления не выявил для них специфических биологических путей (McIntosh A.M. et al., 2019). Весьма вероятно, что результаты анализа сцепления тоже не были надежными и не включали редкие генетические локусы с большими размерами эффекта, а использованные размеры выборки были при этом слишком малы.

В метаанализе исследований с полногеномным поиском ассоциаций (GWAS) у пациентов с ДЭ/РДР (размер выборки более 1 млн. участников) было выявлено 9744 значимо ассоциированных с данным расстройством полиморфизма, причём аллели 102 полиморфизмов, расположенных в 101 локусе, имели независимый характер сегрегации (Howard D.M. et al., 2019). Значимость данных 102 полиморфизмов также была оценена на еще большей независимой выборке из 1 306 354 испытуемых (414 055 пациентов с депрессией и 892 299 контрольных испытуемых). После коррекции оказалось, что 87 из данных 102 полиморфизмов - генетических маркеров - были значимыми и в этой выборке, что усиливает надежность полученных данных.

Наиболее значимым оказался ген сортилин-связанного VPS10-домен-содержащего рецептора 3 (SORCS3), расположенного на 10 хромосоме. Этот белок связан с постсинаптическим сигналингом и транспортом и особенно интенсивно экспрессируется в

головном мозге. Примечательно, что данный ген также ассоциирован с болезнью Альцгеймера, а его нокдаун в клеточных культурах приводит к усилению процессинга предшественника амилоида. Кроме того, с депрессией с очень большой значимостью был связан ген нейронального фактора роста 1 (NEGR1) (Howard D.M. et al., 2019).

Современные молекулярно-генетические исследования также достигли определённых успехов в изучении природы БАР методом GWAS. К настоящему времени значительные генетические ассоциации по результатам GWAS были обнаружены в 64 хромосомных локусах, многие из которых были воспроизведены в других исследованиях (Mullins N. et al., 2021). Данное исследование Mullins N. et al. охватывает результаты третьего метаанализа GWASs рабочей группы по БАР Консорциума по психиатрической генетике – в общей сложности 41917 человек с БАР и 371549 контролей европейского происхождения. Ассоциированные с БАР гены определяют работу кальциевых каналов, клеточных циклов деления, формирования цитоскелета, а также различных эпигенетических процессов, нейрональной дифференцировки, выстраивании нейрональных связей, регуляции роста нейронов, работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и т.д. Несколько генов, включая TRANK1, CACNA1C, ANK3, ITIH3-ITIH4, ZNF804A и NCAN, были также ассоциированы и с шизофренией.

Оценка наследуемости на основе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-наследуемость) с использованием результатов данного GWAS БАР показала, что общие генетические варианты объясняют лишь ~ 20 % фенотипической дисперсии данного расстройства (Mullins N. et al., 2021). Эффективность полигенных шкал риска (PRS), основанных на данном GWAS, измерялась путем поочередного исключения когорт из метаанализа для создания независимых тестовых выборок. В итоге PRS объяснили ~ 4,57 % фенотипической дисперсии при БАР.

В дополнение к распространенным генетическим полиморфизмам типа ОНП (однонуклеотидные замены, single nucleotide polymorphism, SNP), обнаруженным в GWAS, редкие генетические варианты также могут иметь значение для развития БАР, если они имеют высокую пенетрантность (показатель фенотипического проявления аллеля в популяции) и, следовательно, могут быть связаны с повышенным риском развития данного расстройства. Редкие варианты классифицируются в соответствии с их геномным размером на однонуклеотидные варианты, небольшие вставки и делеции и варианты с большим количеством копий, в том числе копий генов или их участков (Copy number variation, CNV; делеции или дупликации больших последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) размером от 1 тыс. до нескольких млн. пар оснований). Так, некоторые исследования показали накопление редких CNV у пациентов с БАР, особенно у пациентов с ранним манифестом заболевания (от 5 до 18 лет) (Priebe L. et al., 2012). Вместе с тем, эти результаты не всегда воспроизводились в других исследованиях.

Последний мета-анализ по данной теме показал связь между тремя CNV и БАП (дубликации в 1q21.1 и 16p11.2 и делеции в 3q29 (Green E. K. et al., 2016), все эти варианты ранее показали ассоциацию с шизофренией.

В рамках дизайна, включающего генетический анализ пациентов из семей с выраженной семейной отягощенностью по депрессии, что должно увеличивать шансы выявления генетических маркеров «наследственной» формы депрессии, показана связь депрессивных симптомов в подростковом возрасте с отягощённым семейным анамнезом по РДР и при наличии А-аллеля полиморфизма rs53576 окситоцинового рецептора (Thompson S.M. et al., 2014). Также имеются данные, что полиморфизм rs33990840 гена рецептора аргенина-вазопресина 1В, участвующего в функционировании гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой оси (ГГН-оси), связан с тревогой и депрессией у лиц с попытками суицида и семейной отягощенностью по депрессии (Ben-Efraim Y.J. et al., 2013). В одном близнецовом исследовании представлены доказательства влияния функционального полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга (англ. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и сопутствующих стрессорных событий на развитие депрессии (Chen J. et al., 2012).

В семейном исследовании БАП (Secolin R. et al., 2010), в котором изучалось 74 родословных (в общей сложности 411 человек, в том числе 96 пациентов с БАП), учёные идентифицировали один нуклеотидный полиморфизм (rs9834970), локализованный на хромосоме 3p22.3. Однонуклеотидный полиморфизм rs9834970 расположен в межгенной области и, как известно, не связан с регуляторными геномными последовательностями. В другом исследовании (Mick E. et al., 2009) было включено 173 триады потомства с БАП I типа, которые были составлены из 522 человек с двумя родителями в 332 ядерных семьях. В исследовании не удалось идентифицировать связь БАП с аллелем val66 в BDNF, аллелем COMT-I или коротким аллелем 5-HTTLPR.

В самом большом на сегодняшний день генетическом исследовании БАП с семейным дизайном было выполнено секвенирование всего генома у 200 человек из 41 семей с БАП. Результаты продемонстрировали доказательства наличия редких вариантов ассоциаций (ANK3, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNG2, CAMK2A, и NGF), связанных с передачей сигналов γ-аминомасляной кислотой и кальциевыми каналами (Ament S.A. et al., 2015). В другом исследовании анализировался экзом у 36 пораженных родственников из 8 мультиплексных семей, после чего был проведён мета-анализ исследований «случай-контроль» (3541 случаев БАП) и контрольной группы (4774 человек) (Goes F.S. Et al., 2016). Учёные обнаружили 84 редких (частота <1%) сегрегирующих варианта в 82 генах. Затем в результате мета-анализа исследований «случай-контроль» было выявлено 19 генов (VWA8, RPGRIP1L, SLC4A1, DAG1, APPL2, FRAS1, AHNK, KDM5B, CCDC109B, SLC12A4, DHX38, POSTN, LRP5, HYOU1,

RBM4B, FAM129A, MLK4, POSTN, HSP90AA1), которые были номинально связаны с БАР на основе индивидуальных вариантов или подхода, основанного на генной нагрузке.

Также важно отметить, что в последние годы наблюдается рост интереса учёных к комбинации современных генетических методов и исследований с семейным дизайном. Традиционно при проведении GWAS из общей выборки исключались родственники. Однако в последние годы данные об отягощённом семейном анамнезе всё чаще используются в качестве дополнительного прокси-фенотипа при поиске генетических вариантов, ассоциированных с заболеванием (Liu J.Z. et al., 2017). Полногеномные ассоциативные исследования с использованием прокси-фенотипов (genome-wide association study by proxy (GWAX)) могут быть полезны для изучения заболеваний, при которых трудно набрать достаточно большие выборки. Однако степень, в которой прокси-фенотипирование снижает размер эффекта по сравнению с традиционным GWAS, и статистические преимущества использования GWAX в биобанках пока не исследовались. Оценка соответствия между GWAX и традиционным GWAS важна для понимания того, в какой степени эти стратегии фенотипирования могут помочь раскрыть генетическую основу заболеваний человека (DeBoever C. et al., 2018).

Вместе с тем, несмотря на имеющиеся достижения в области психиатрической генетики, в настоящее время генетические варианты, связанные с аффективными расстройствами, не могут использоваться для прогнозирования индивидуального риска, его клинического течения или эффективности медикаментозного лечения (Касьянов и др., 2018). Кроме того, полигенная природа РДР и БАР, а также их гетерогенный фенотип и, как следствие, трудности в формировании действительно клинически (фенотипически) гомогенных выборок для генетических исследований делают маловероятным, что в будущем будет возможно такое прогнозирование (Vieta E. et al., 2018). Считается, что такие исследования не позволяют обнаружить большую часть каузальных вариантов, не достигающих статистической значимости либо из-за небольших размеров эффекта, либо из-за незначительной частоты аллелей.

1.4 Нарушения одноуглеродного метаболизма при аффективных расстройствах

На основе данных о мультисистемной и полигенной природе аффективных расстройств, их высокой распространённости в популяции и склонности агрегироваться в семьях - целесообразно рассматривать в качестве потенциальных звеньев патогенеза РДР и БАР распространённые генетические варианты, которые также могут накапливаться в семьях и иметь плейотропный эффект на несколько физиологических систем, а не только нервную (Rukavishnikov G. et al., 2021). В качестве подобных потенциальных звеньев патогенеза аффективных расстройств в последнее время всё чаще исследуются различные наследуемые

метаболические нарушения (болезни обмена), проявляющиеся в том числе аффективными симптомами (Kember R.L. et al., 2018). В сравнении с более перспективными полногеномными исследованиями, такой подход является более клинически релевантным, т.к. большинство метаболических нарушений возможно компенсировать (Rukavishnikov G. et al., 2021). В качестве таких метаболических факторов, участвующих в патогенезе аффективных расстройств, наиболее хорошо изучены нарушения одноуглеродного метаболизма (ОУМ), среди которых эссенциальную роль играют дефицит фолатов и повышенный уровень гомоцистеина (Bhatia P. et al., 2015).

ОУМ состоит из нескольких связанных между собой биохимических циклов, основной задачей которых - перенос метильных групп с одних молекул на другие. Благодаря таким реакциям трансметилирования происходит синтез нуклеиновых кислот, отдельных аминокислот, фосфолипидов, нейромедиаторов и других биологически активных соединений (Ducker G.S. et al., 2017). Нарушения в работе цикла обмена фолатов могут быть обусловлены как непосредственным дефицитом фолатов (витамина В9), так и дефицитом кофакторов для ферментов фолатного обмена, в частности, кобаламина (витамин В12). Кроме того, пиридоксин (витамин В6) играет роль в дополнительных механизмах нейтрализации гомоцистеина. При этом, именно гипергомоцистеинемия является наиболее надёжным сывороточным маркером нарушений ОУМ (Bottiglieri T. et al., 2000).

Отдельные маркеры нарушений ОУМ (гипергомоцистеинемия, дефицит фолатов) ранее продемонстрировали связь с шизофренией, БАР, РДР, СДВГ и аутизмом (Wan L. et al., 2018; Жилиева Т. В. и др., 2019). У трети пациентов с РДР наблюдается пониженный уровень фолатов (Miller A.L., 2008). Гипергомоцистеинемия изучалась реже, но также есть данные об её ассоциации с развитием аффективных расстройств (Stahl S.M., 2008). Кроме того, ряд генетических вариантов, связанных с нарушением ОУМ, также ассоциированы с аффективными расстройствами, что дает возможность говорить об их участии в патогенезе РДР и БАР и их роли в семейной агрегации данных расстройств (Wan L. et al., 2018). При этом прицельного изучения показателей ОУМ и их роли в развитии аффективных расстройств в семьях пока не проводилось.

Большинство зарубежных исследований аффективных расстройств были сосредоточены именно на изучении полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR: 677C>T (rs1801133) - замена нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей области гена, приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в белке; A1298C (rs1801131) - замена нуклеотида аденина на цитозин в кодирующей области гена, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в белке (Wan L. et al., 2018). Активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы у гетерозиготных и гомозиготных носителей минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T составляет 67 и 25% соответственно от нормальной активности фермента у гомозиготных

носителей аллеля Т. Для гетерозиготных и гомозиготных носителей минорного аллеля С полиморфизма MTHFR128 A>C активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы составляет соответственно 83 и 61% от нормальной (van der Put N. M. et al., 1998)

В целом, вклад MTHFR 128A>C и MTHFR 677C>T в развитие аффективных расстройств был подтвержден как в крупных оригинальных исследованиях в разных странах, так и в нескольких метаанализах (Reif A. et al., 2005; Zintzaras E., 2006; Kempisty B. et al., 2006; Kempisty B. Et al., 2007; Chen Z. et al., 2009; Peerbooms O.L. et al., 2011; Wan L. et al., 2018). Однако исследований пациентов с аффективными расстройствами в российской популяции обнаружено не было.

Однонуклеотидные полиморфизмы B12-зависимых ферментов фолатного цикла – метионин синтазы (MTR 2756A>G) и метионин синтазы редуктазы (MTRR 66A>G) также достаточно хорошо изученными в патологии человека также являются (Li W.X. et al., 2015). Для полиморфизма MTR 2756A>G существует лишь несколько исследований на пациентах с аффективными расстройствами в выборках пациентов позднего возраста и женщины в период пременопаузы (Słopien R. et al., 2018). Другой B12 витамин-ассоциированный полиморфизм MTRR 66A>G предсказывал ответ на антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при ДЭ/РДР в позднем возрасте в выборке белого населения США (Jamerson B.D. et al., 2013). Вместе с тем, в польском исследовании данный полиморфизм не был ассоциирован с БАП (как и MTHFR 128A>C и MTHFR 677C>T) (Permoda-Osip A. et al, 2014). В связи с чем, в научной литературе мало изучена тема влияния полиморфизмов MTR 2756A>G и MTRR 66A>G на риск развития аффективных расстройств.

Плейотропный эффект генетических вариантов, ассоциированных с нарушением ОУМ, может помочь в объяснении высокой коморбидности психических и соматических расстройств. Так, в метаанализе полногеномных исследований наиболее изученный генетический вариант ОУМ – MTHFR, связанный с нарушением фолатного обмена и гипергомоцистеинемией, показал генетическое перекрытие с аффективными расстройствами, сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями (Amare A.T. et al., 2017). Ранее было продемонстрировано, что генетические варианты, связанные с нарушением ОУМ, вследствие общих биологических путей являются также факторами риска развития инсульта (Holmes M.V. et al., 2011), эссенциальной гипертензии (Ilhan N. et al., 2008), сердечной недостаточности (van der Wal H.H. et al., 2015), аневризмы и диссекции аорты, кальцификации коронарных артерий (Fu Y. et al., 2018), нейродегенеративных заболеваний, сосудистых деменций (Sharma M. et al., 2015), а также патологий беременности и рождения (Castillo-Lancellotti C. et al., 2013; De-Regil L.M. et al., 2015). Эти данные ещё раз указывают на биологическую детерминированность высокой сочетаемости психической и соматической патологий.

Таким образом, из-за высокой гетерогенности семейных исследований аффективных расстройств, конфликтных результатов о влиянии отягощённого семейного анамнеза на клиническую картину РДР и БАР, а также из-за отсутствия классических семейных исследований в российской популяции, изучение клинических и генетических факторов риска аффективных расстройств в семьях с отягощённым анамнезом представляется актуальной как с научной, так и с клинической точек зрения. Важными задачами также является изучение взаимосвязи психотравмирующих факторов в детском возрасте и личностных характеристик с аффективными расстройствами, а также, учитывая высокую коморбидность в популяции соматических и аффективных расстройств, важной задачей является изучение риска их развития в семьях с проверкой гипотезы о роли генетических полиморфизмов, связанных с нарушением ОУМ, в развитии РДР и БАР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинический материал

Для решения поставленных задач данное исследование было выполнено в три основных этапа (Таблица 1).

Таблица 1. Поэтапная структура исследования.

I Этап (n=172)	Кросс-секционное исследование клинических особенностей течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам (ДЭ/РДР или БАР) в сравнении с пациентами без отягощённого семейного анамнеза.	
	Группы: - Пациенты с ДЭ/РДР с отягощённым семейным анамнезом (n=52) - Пациенты с ДЭ/РДР без отягощённым семейным анамнезом (n=120)	Методы: - Клиническое обследование - MINI - MADRS
II Этап (n=181)	Семейное кросс-секционное исследование выявляемости аффективных расстройств у кровных родственников пробандов с ДЭ/РДР или БАР и пробандов без каких-либо психических расстройств. В изучаемых группах также анализировались особенности темперамента и характера и частота психотравмирующих факторов детства.	
	Группы: - Пробанды с АР (n=36) - Родственники пробандов с АР (n=68) - Пробанды без АР (n=23) - Родственники пробандов без АР (n=53)	Методы: - Клиническое обследование - MINI - TCI-125 - CTQ

III Этап (n=99)	Кросс-секционное исследование частоты встречаемости полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, среди пациентов с аффективными расстройствами, их кровных родственников в сравнении с группой здоровых лиц.	
	Группы: ● Пробанды с АР (n=24) ● Родственники пробандов с АР (n=40) ● Здоровые доноры (n=35)	Методы: ● Клиническое обследование ● MINI ● ПЦР в реальном времени

Таким образом, в группы исследования включались:

1. Пациенты (пробанды) старше 18 лет, соответствующие диагностическим критериям МКБ-10 для ДЭ или РДР (F32 или F33), а также БАР (F31).
 - 1.1 Кровные родственники пробандов с ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет.
2. Пробанды старше 18 лет без психических расстройств.
 - 2.1 Кровные родственники пробандов без ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет.

Всего на всех этапах обследовано 353 человека. Размер выборки рассчитывался постфактум для критерия Хи-квадрат со следующими условиями: размер эффекта (ES)=0.3, степени свободы (dF)=1, уровень значимости (p)=0,05. Таким образом, для достижения порогового значения статистической мощности в 80% в группы сравнения достаточно было включить 87 человек. С целью снижения вероятности совершения ошибки 2-го рода в случаях статистической мощности <80% дополнительно рассчитывался размер эффектов по критериям Cramer's V (см. главу 2.3)

2.2 Методы исследования

Каждый из участников проходил единое комплексное обследование по специально разработанной карте исследования. В ходе исследования использовались следующие психометрические инструменты:

- Опросник Клонингера для оценки черт характера и темперамента (Temperament Character Inventory, TCI) (Cloninger C.R., 1994). В исследовании применялся адаптированный в РФ вариант опросника (Разумникова О., 2005).
- Опросник детских травм (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) для ретроспективной количественной оценки перенесенного в прошлом психотравмирующего опыта (эмоционального, физического и сексуального насилия, а также физического и эмоционального пренебрежения) (Pennebaker J.W. et al., 2013).
- Рейтинговая шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale) для уточнения тяжести текущего депрессивного эпизода (Williams J.B. et al., 2008).

Сбор материала для исследования производился на базе отделения Трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Научное исследование одобрено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Последовательность этапов обследования.

1. Подробное разъяснение участникам целей исследования и процедур, предусмотренных программой исследования.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании;
3. Всем пациентам после подписания информированного согласия и включения в исследование присваивался уникальный анонимный идентификатор. Полученные клинические данные хранились в бумажной и электронной формах
4. При включении в исследование все участники исследования (пациенты и их кровные родственники) проходили первичное скрининговое обследование с помощью полуструктурированного интервью MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) на соответствие критериям включения\невключения.

На основании MINI согласно диагностическим критериям оценивались и фиксировались все сопутствующие психические расстройства тревожного спектра (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство (ПР), социальное тревожное расстройство (СТР) и др.), расстройства пищевого поведения (нервная анорексия (НА), нервная булимия (БМ), приступообразное переедание), расстройства употребления психоактивных веществ, а также психотические симптомы.

5. Заполнение карты исследования, предназначенной для пациентов и их родственников, которая включала:

- социо-демографическую информацию и антропометрические данные;
- данные об отягощённом семейном анамнезе любыми психическими расстройствами и соматическими заболеваниями, включая алкогольную зависимость;
- данные течения психического расстройства, о возрасте манифеста и длительности аффективного расстройства, количестве депрессивных, гипо-/маниакальных эпизодов, продолжительности самого длительного депрессивного или гипо-/маниакального эпизода, а также наличии суицидального поведения.

Сбор анамнеза производился на основе медицинской документации и информации, получаемой в процессе обследования от пациентов и их родственников.

6. Заполнение пациентом опросника темперамента и характера Клонингера (TCI - 125), рейтинговой шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), Опросник детских травм (СТQ).

7. Лабораторный блок: однократный забор образцов биоматериала (кровь) для проведения генетических исследований в пробирки с антикоагулянтом, которые затем хранились при температуре -80 °С.

Критерии включения, невключения и исключения в исследование.

Критерии включения для пациентов с диагнозом ДЭ/РДР и БАР:

1. Лица европейского происхождения мужского и женского пола от 18 лет включительно.
2. Участник исследования в состоянии понять суть исследования и способен подписать добровольное информированное согласие для участия в исследовании.
3. Верифицированный в ходе полуструктурированного интервью по MINI диагноз, соответствующий диагностическим критериям МКБ–10 для БАР (F31), ДЭ (F32) и РДР (F33) вне зависимости от стадии обострения или ремиссии.
4. В исследование включались пациенты с коморбидными расстройствами тревожного спектра (ГТР, ОКР, ПР, социальные фобии и др.) и нарушениями пищевого поведения.

Для II и III этапов исследования:

5. Наличие кровных родственников (родители и дети пациента старше 18 лет), готовых к прохождению исследования и соответствующие критериям включения, невключения и

исключения в исследование для группы кровных родственников пробандов первой и второй степени родства.

Критерии включения для лиц (пробандов) без установленных психических расстройств.

1. Лица европейского происхождения мужского и женского пола от 18 лет включительно.
2. Участник исследования в состоянии понять суть исследования и способен подписать добровольное информированное согласие для участия в исследовании.
3. Отсутствие верифицированного в ходе полуструктурированного интервью по MINI диагноза любого из психических расстройств.

Критерии включения для кровных родственников пробандов

1. Лица европейского происхождения мужского и женского пола от 18 лет включительно.
2. Участник исследования в состоянии понять суть исследования и способен подписать добровольное информированное согласие для участия в исследовании.
3. Обоюдное подтверждение кровного родства пациентом и родственником 1-й и 2-й степеней родства.

Критерии невключения для всех участников исследования

1. Сопутствующий психический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09, F20-29, а также F60-99.
2. Эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (единичные простые фебрильные судороги – судороги без признаков фокальности, продолжительностью не более 15 минут, не связанные с инфекционным заболеванием ЦНС или тяжелым метаболическим нарушением).
3. Анамнез пациента содержит информацию об органическом заболевании головного мозга - тяжелая травма, острое нарушение кровообращения головного мозга или инфекционном заболевании ЦНС с устойчивым неврологическим расстройством (фокальным или диффузным), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения для участников исследования

1. Участник исследования делает запрос об исключении из исследования.

2. Участник исследования не способен принимать участие в исследовании или не нацелен на конструктивное участие.
3. Участник, по мнению исследователя, открыто проявляют агрессивное поведение или представляют угрозу жизни себе и окружающим.

Каждый случай выбывания фиксировался. После завершения набора пациентов произведен анализ выбывания с оценкой возможных причин.

Генетический анализ. Для длительного хранения биоматериала (кровь) были применены современные методики её стабилизации. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из венозной крови методом фенол/хлороформной экстракции. Молекулярная диагностика аллелей генетических полиморфизмов (Таблица 2) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами («SNP–экспресс–PB») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь». Для определения аллелей однонуклеотидных полиморфизмов использовались наборы производства НПФ «Литех», г. Москва. ПЦР-анализ осуществлялся с помощью программируемых амплификаторов с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» (Rotor-Gene3000/6000 (CorbettResearch, Австралия), Rotor-GeneQ (Qiagen, Германия).

Таблица 2. Описание генетических полиморфизмов, изучаемых в данном исследовании (по данным www.snpedia.com).

Ген	Название полиморфизма	Кодируемый фермент и основная функция
MTHFR	C677T, Ala222Val (rs1801133) – замена нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей области гена, приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в белке.	Метилентетрагидрофолатредуктаза – восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата
	A1298C, Glu429Ala (rs1801131) – замена нуклеотида аденина на цитозин в кодирующей области гена,	

	приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в белке.	
MTR	A2756G, Asp919Gly (rs1805087) – замена нуклеотида аденина на гуанин в кодирующей области гена, приводящая к замене аспарагиновой кислоты на глицин в белке.	Метионин синтаза – реметилирование гомоцистеина в метионин
MTRR	A66G, Ile22Met (rs1801394) – замена нуклеотида аденина на гуанин в кодирующей области гена, приводящая к замене изолейцина на метионин в белке.	Метионин синтаза редуктаза – восстановительное метилирование метионин синтазы

2.3 Методы статистического анализа и математического моделирования

Статистический анализ и визуализация данных проводились на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717 и IBM SPSS Statistics 23. В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение – $M(\sigma)$, а также медиана и межквартильный размах – $Md (IQR)$. Категориальные переменные описывались процентными долями с приведением абсолютных чисел – $\%(n)$. Распределение количественных определялось согласно критерию Колмогорова-Смирнова.

Межгрупповые сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев. Для анализа количественных переменных использовались тест Крускала-Уоллиса и пост-хок критерий Манна-Уитни для попарных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае анализа таблиц с малым числом наблюдений также применялся двусторонний точный критерий Фишера. При проведении множественного тестирования гипотез применялась поправка Бонферрони. Дополнительно вычислялся размер эффектов по критериям Cramer's V для результатов генетического анализа, которые интерпретировались следующим образом: $ES \leq 0,2$ – слабый результат, $0,2 < ES \leq 0,6$ – умеренный результат, $ES > 0,6$ – результат сильный.

Для определения факторов риска применялась линейная, а также бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными и анализом ROC-кривых с

оценкой чувствительности и специфичности. Регрессионная модель прогнозирования рассчитывалась по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-z})$$

p – вероятность развития признака; e (основание натурального логарифма) = 2,718; $z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$.

В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение – 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве «тенденции к значимости».

Для каждого фенотипа аффективного расстройства на II этапе исследования дополнительно был рассчитан широко используемый параметр семейной агрегации – семейный риск рецидива (λ_s или FRR – familial recurrence risk) – определяющейся как доля пораженных пар родителей и пробандов среди всех пар родителей и пробандов выборки (K_s) в сравнении с распространенностью заболевания в нормальной популяции (K) (Khoury M.J. et al., 1988).

$$\lambda_s = K_s / K$$

Для расчёта FRR использовались данные о распространенности в популяции аффективных расстройств Kessler R.S. et al. (2012). Таким образом, распространенность в течение жизни (lifetime prevalence) аффективных расстройств составила 21,4%, ДЭ/РДР – 18,3%, БАР – 2,5% (Kessler R.S. et al., 2012). Российские данные о распространённости психических расстройств из-за значительной разницы с показателями других стран не использовались.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клинические особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам

3.1.1. Описательная статистика изучаемой выборки

Для I этапа исследования было включено 172 пациента, из них 64,5% женщин (n=111) и 35,5% мужчин (n=61). В исследовании принимали участие как амбулаторные пациенты – 46,5% (n=80), так и стационарные – 53,5% (n=92) (Рисунок 1).

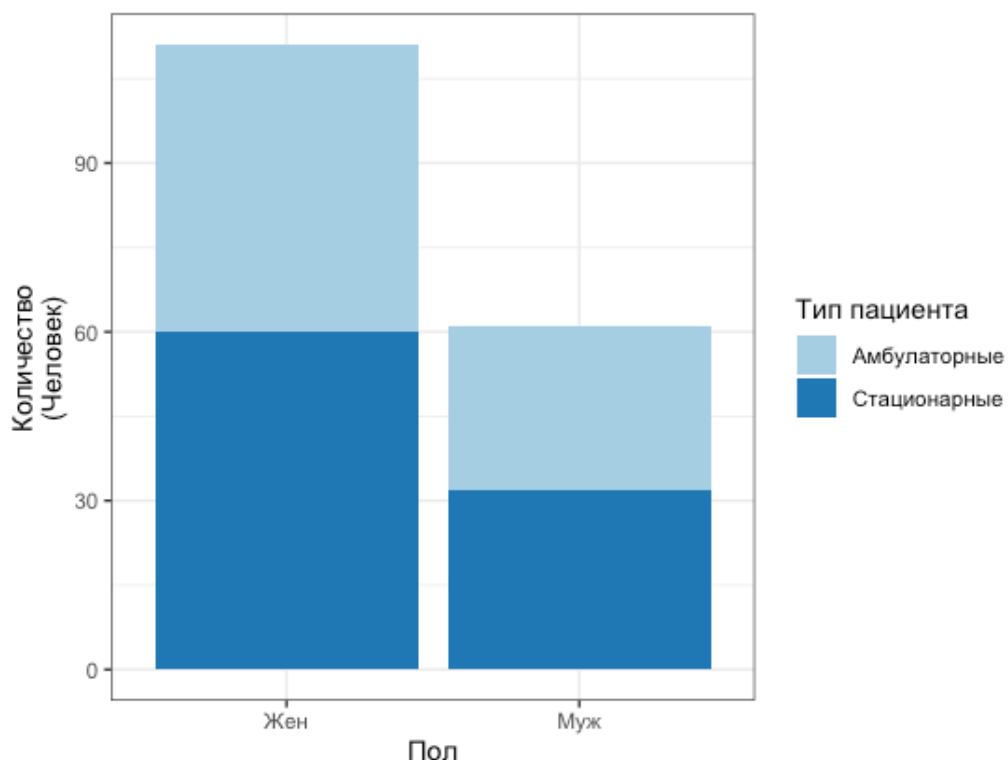


Рисунок 1 – Пол и тип пациентов в общей выборке (n=172)

Средний возраст пациентов в данной выборке составил 40,87 (15,86) лет (M(SD)), у женщин – 43,52 (16,29) лет, у мужчин - 36,08 (13,95) лет. График распределения пациентов согласно возрасту показан на Рисунке 2.

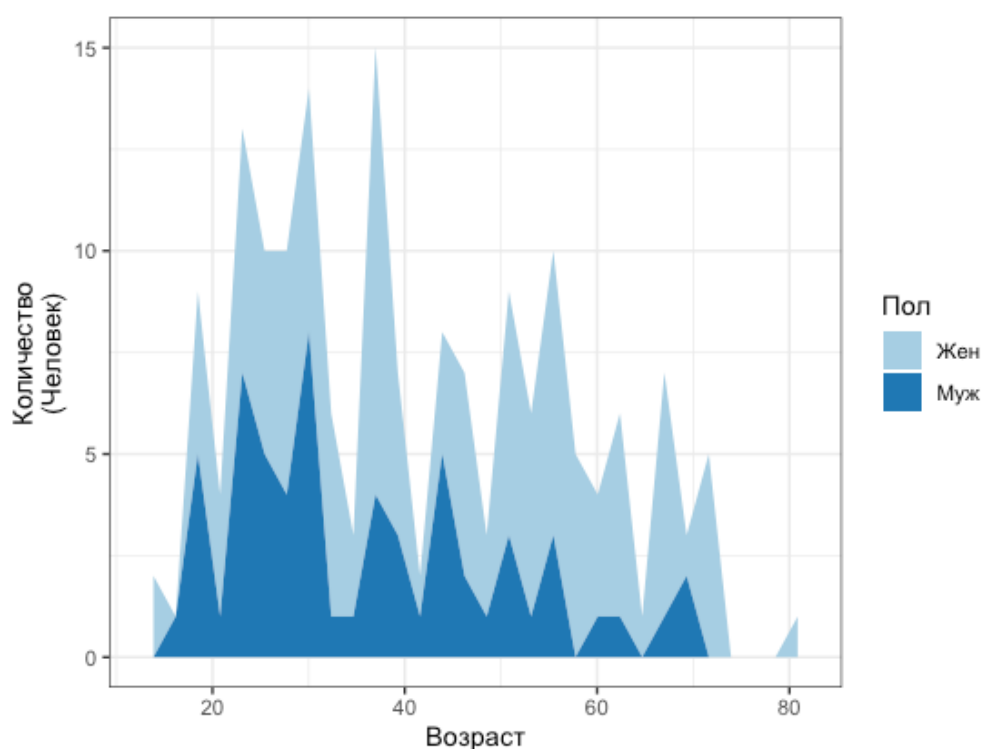


Рисунок 2 – График распределения пациентов согласно возрасту в общей выборке (n=172)

Высшее образование имели 58,1% (n=100) участников исследования, незаконченное высшее – 8,7% (n=15), среднее специальное 26,2% (n=45), среднее и незаконченное среднее 3,5% (n=6) и 2,9% (n=5) участников соответственно. Один участник исследования (0,6%) имел учёную степень. Средняя длительность обучения в течение жизни составила 11,78 (5,06) лет.

Как показано на Рисунке 3, депрессивный эпизод отмечался у 30,2% (n=52) пациентов, РДР – у 69,8% (n=120). Среди женщин наличие депрессивных эпизодов в течение беременности отмечали у себя 5,4% (n=6), а послеродовой депрессии – 10,8% (n=12). Более трёх депрессивных эпизодов в течение жизни отмечалось у 24,4% (n=42) участников исследования. Среднее количество перенесенных депрессивных эпизодов по выборке – 2,98 (2,3). Средняя продолжительность самого длительного эпизода депрессии – 13,76 (6,2) месяцев.

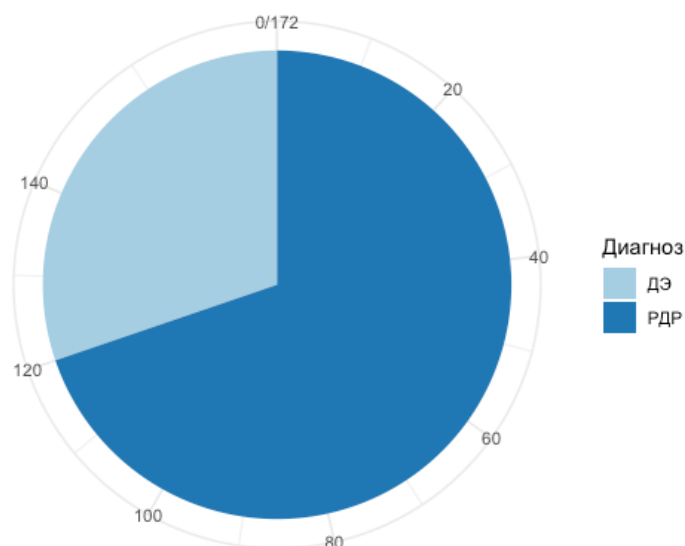


Рисунок 3 – Диагнозы рекуррентного депрессивного расстройства и депрессивного эпизода в общей выборке (n=172)

Средняя длительность заболевания по выборке составила 10,35 (12,09) лет. Средний возраст манифеста составил 30,59 (12,56) лет. Ранний манифест (развитие первого депрессивного эпизода до медианного возраста манифеста по выборке $Me=29$ ($Q1 = 20$, $Q3 = 38$) лет) отмечался у 49,4% пациентов (n=85), очень ранний манифест (до 18 лет) – у 18,6% пациентов (n=32). Распределение возраста манифеста депрессивного эпизода представлен на Рисунке 4.

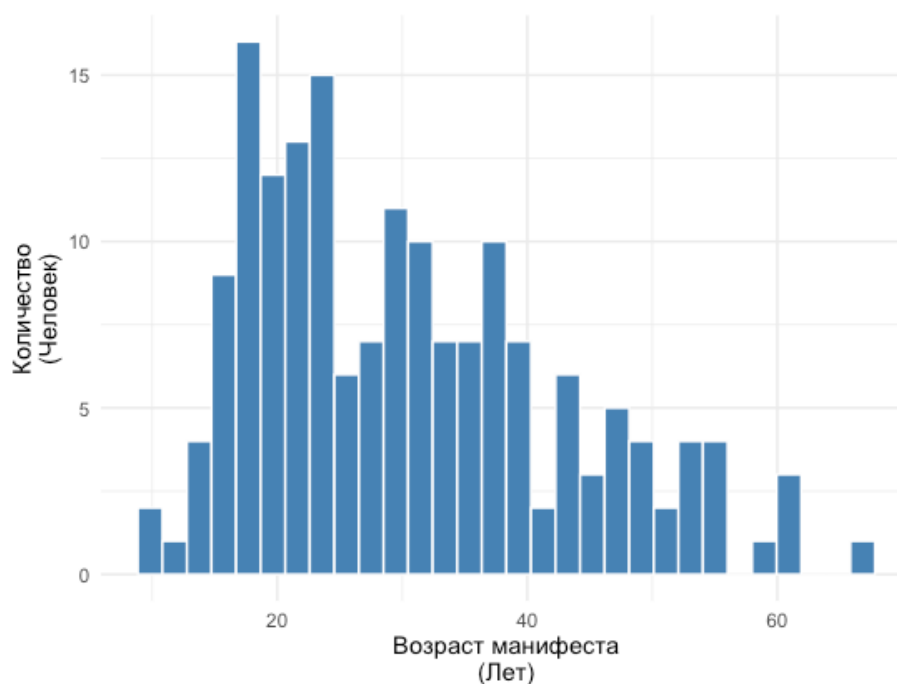


Рисунок 4 – Возраст манифеста депрессии в общей выборке (n=172)

Историю суицидных попыток имели 11,6% (n=20) пациентов, при этом повторяющиеся мысли о смерти или о конкретном плане совершения самоубийства в течение жизни имели 30,8% (n=53) пациентов.

У пациентов с депрессивными расстройствами (депрессивным эпизодом или РДР) наиболее часто встречались следующие коморбидные психические расстройства (см. Рисунок №5): генерализованное тревожное расстройство (ГТР) в 26,2% (n=45) случаев, паническое расстройство (ПР) – 24,4% (n=42), социальное тревожное расстройство (СТР) – 13,4% (n=23), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) 10,5% (n=18), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – 8,7% (n=15), нервная булимия (НБ) 4,7% (n=8), нервная анорексия (НА) 1,7% (n=3). Мигрень в течение жизни была диагностирована у 23,8% (n=41) пациентов, из них с аурой – 5,2% (n=9) от общей выборки.

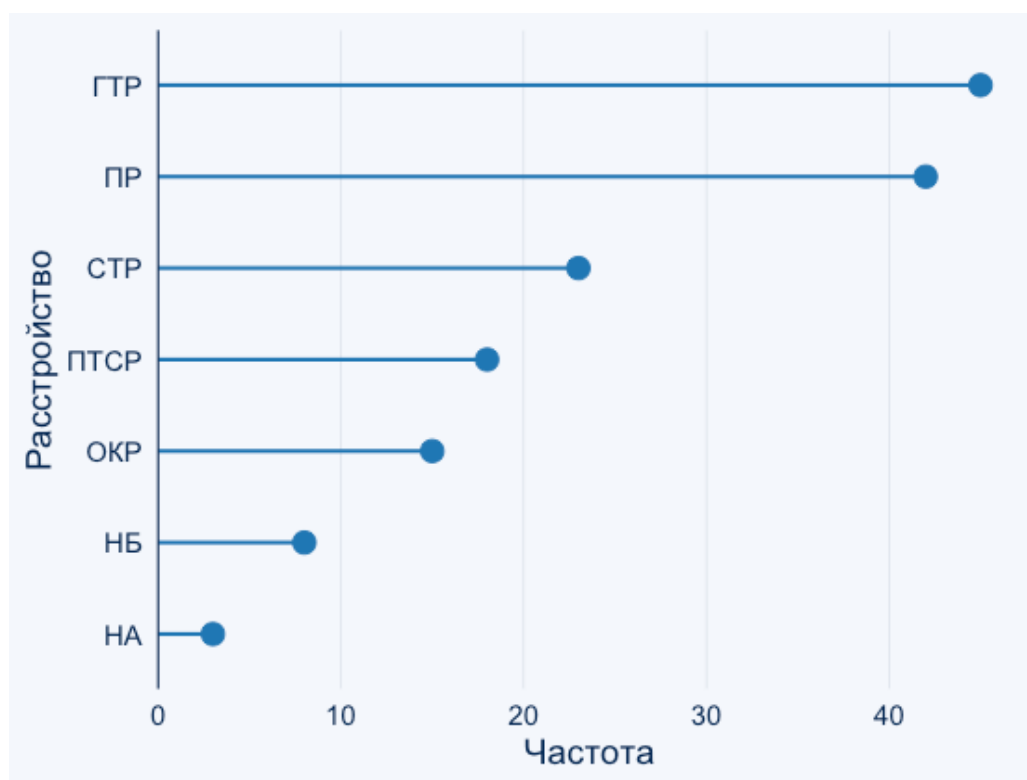


Рисунок 5 – Частота сопутствующих психических расстройств у пациентов с депрессией в общей выборке (n=172)

Дополнительно была проанализирована коморбидность тревожными расстройствами (ГТР, ПР, СТР) у пациентов с депрессивными расстройствами (Рисунок 6). Большинство пациентов 63,4% (n=109) не имели коморбидных тревожных расстройств. Вместе с тем, около

7% (n=12) имели множественную коморбидность ГТР, ПР, СТР, а 13,4% (n=23) имели в разных комбинациях 2 сопутствующих тревожных расстройства.

Наличие никотиновой зависимости в течение жизни отмечалось у 32,6% (n=56) участников исследования, постоянным курильщиком являлись 28,5% (n=49). Наличие зависимости от других ПАВ сообщили 2,3% (n=4) участников.

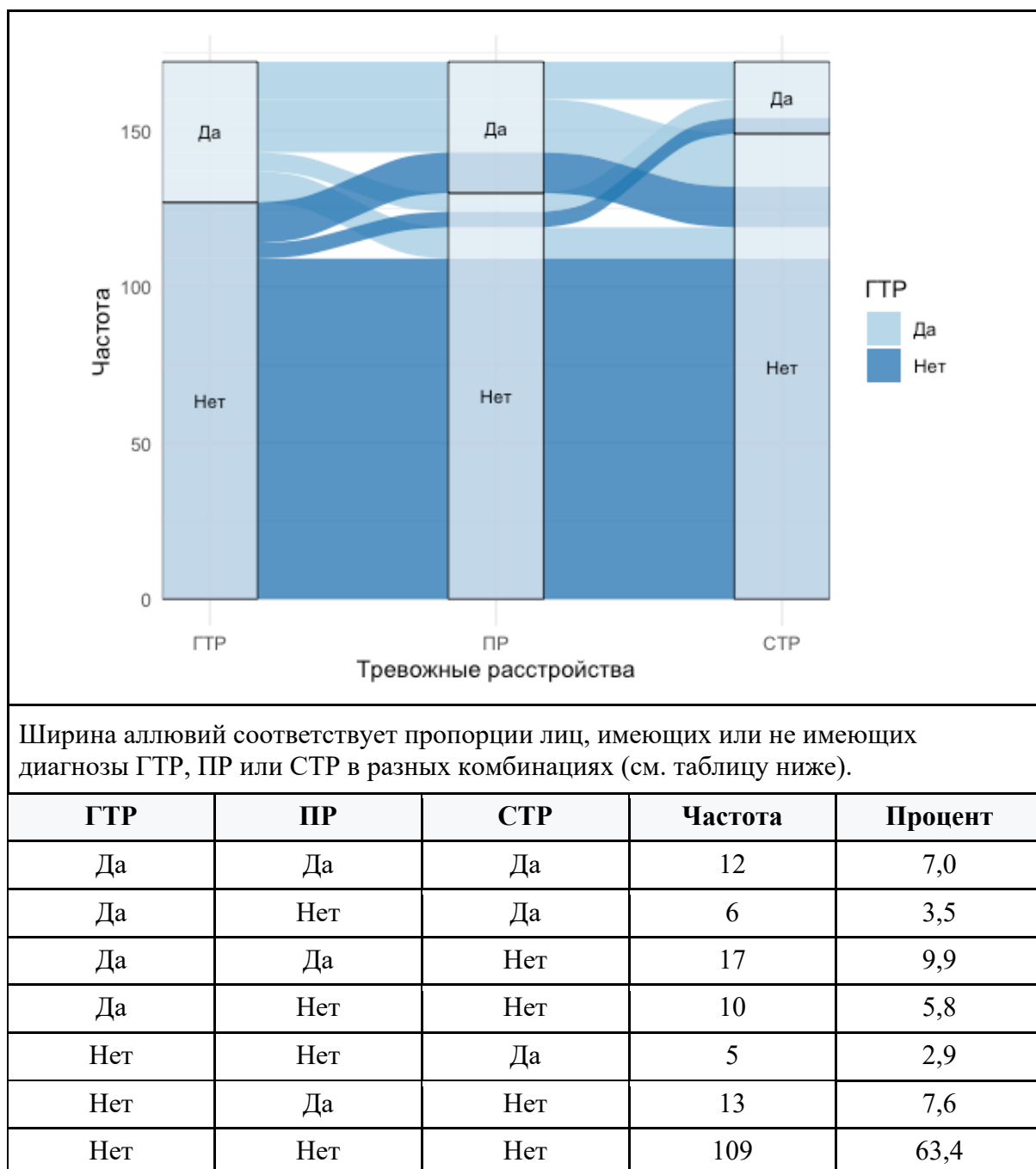


Рисунок 6 – Аллювиальный плот (Alluvial plot) коморбидности тревожными расстройствами у пациентов с депрессивным эпизодом или РДР

Данные об отягощенном семейном анамнезе были получены на основании самоотчёта пациентов в процессе клинического интервью. О наличии кровных родственников с историей депрессивного эпизода или РДР сообщили 26,7 % (n=46) пациентов, о наличии родственников с БАР – 3,5% (n=6). В целом, отягощённый семейный анамнез по аффективным расстройствам был выявлен у 30,2% пациентов (n=52), из них женщин 59,6% (n=31) и мужчин 40,4% (n=21). При разделении выборки по полу было выявлено, что у женщин (n=111) отягощённый семейный анамнез отмечался в 27,9% (n=31) случаев, среди мужчин (n=61) – у 34,4% (n=21) – разница статистически не значима ($p>0,05$) (Рисунок 7).

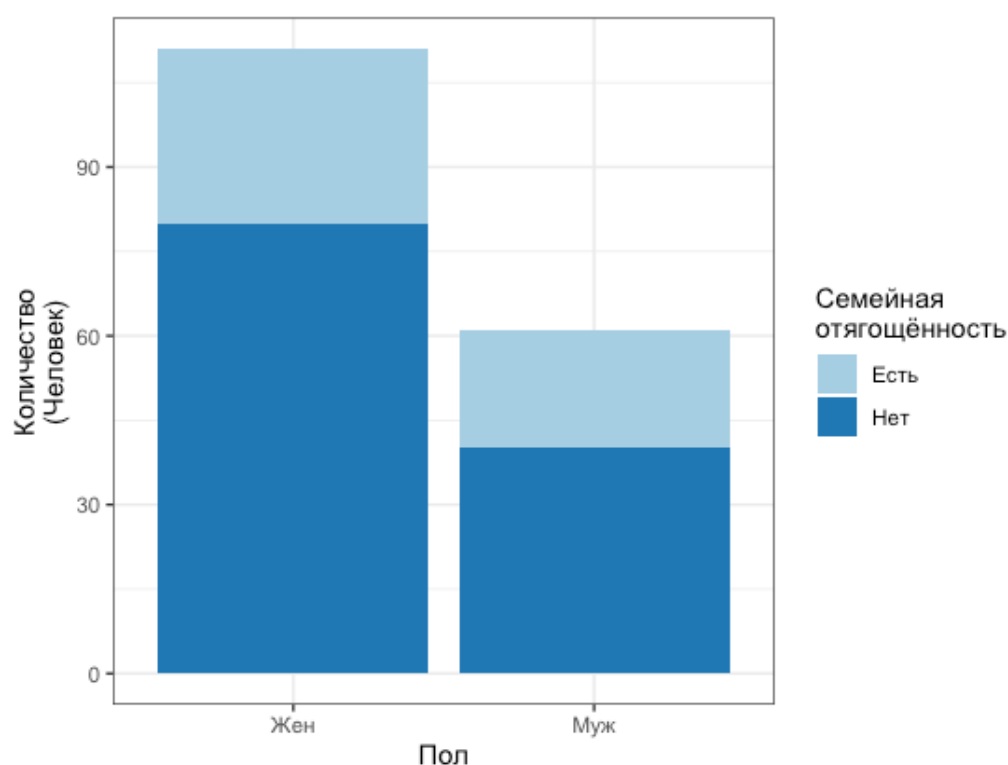


Рисунок 7 – Частота семейной отягощённости у мужчин и женщин.

На момент обследования текущий депрессивный эпизод отмечался у 72,1% (n=122) пациентов, остальные пациенты находились в ремиссии (n=50). Среднее количество баллов по шкале MADRS для оценки депрессии составило 24,6 (8,89). Лёгкая степень депрессии отмечалась у 48,3% (n=59) пациентов, умеренная – 30,3% (n=37), тяжёлая - 21,4% (n=26).

Для изучения психопатологической структуры депрессивного эпизода у пациентов в активной фазе заболевания изучался текущий депрессивный эпизод, а у пациентов в ремиссии - предшествующий наступлению ремиссии. В течение депрессивных эпизодов подавленное настроение большую часть дня отмечали 87,8% (n=151) пациентов, заметное уменьшение интереса или удовольствия во всех или почти во всех мероприятиях большую часть дня – 93,6%

(n=161), усталость или потерю энергии почти каждый день – 94,2% (n=162). Из дополнительных симптомов депрессии у себя отмечали: значительную потерю веса или аппетита 48,8% (n=84) пациентов, значительное увеличение веса или аппетита – 13,4% (n=23), бессонницу почти каждый день – 58,1% (n=100), гиперсомнию почти каждый день – 22,1% (n=38), психомоторную ажитацию – 18% (n=31) или заторможенность – 57% (n=98) почти каждый день, ухудшение мыслительной способности или снижение концентрации внимания – 83,1% (n=143), чувство собственной бесполезности или чрезмерной вины – 68% (n=117), снижение либидо – 66,3% (n=114), наличие галлюцинаций – 1,7% (n=3) и бредовых идей – 2,3% (n=4) (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Частота депрессивных симптомов у пациентов в общей выборке (n=172)

3.1.2. Сравнительный анализ клинических характеристик у пациентов с наличием или отсутствием отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами

В группе пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось наличие сопутствующего генерализованного тревожного расстройства (ГТР) по сравнению с группой пациентов без отягощённого семейного анамнеза ($\chi^2=5,84$; $p=0,016$) (Рисунок 9). Также у лиц с отягощённым семейным анамнезом на уровне тенденции к статистической значимости чаще встречалось наличие никотиновой зависимости ($\chi^2=3,051$, $p=0,081$). По прочим сопутствующим

психическим расстройствам и клинически значимым характеристикам статистически значимых результатов получено не было ($p>0,05$) (Таблица 1, 2).

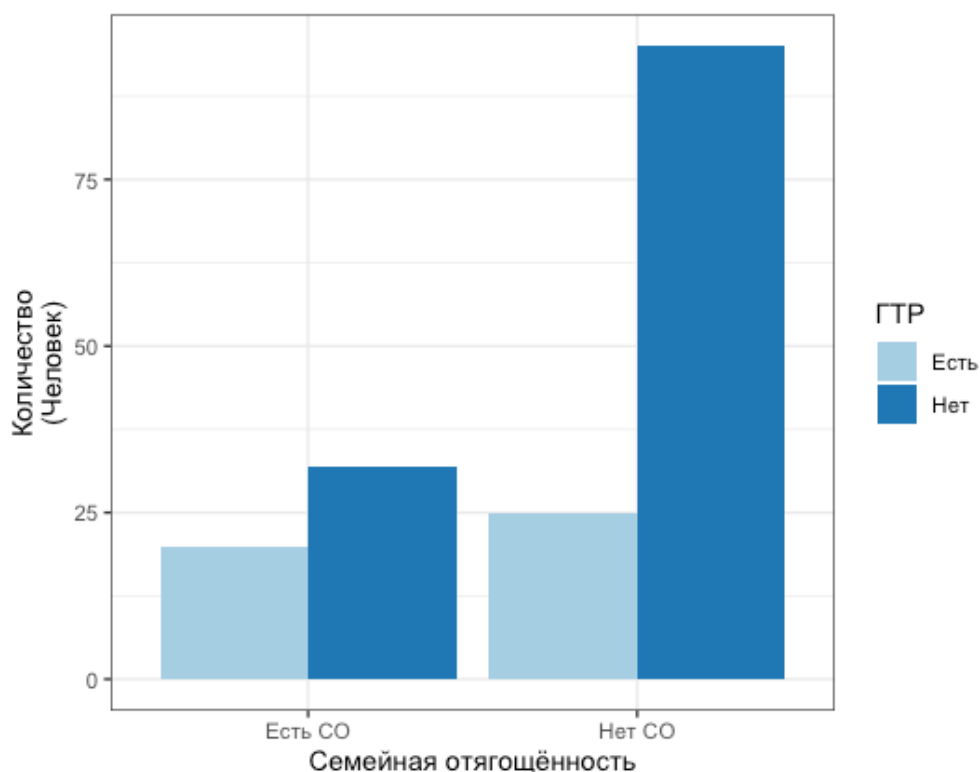


Рисунок 9 – Частота ГТР у лиц с отягощённым семейным анамнезом и без него

Примечание к Рисунку 9: различия по частоте ГТР в группах пациентов с отягощённым семейным анамнезом и без него статистически значимы ($p=0,016$)

Таблица №1. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием отягощённого семейного анамнеза по количественным клиническим признакам.

Переменные	С ОСН (n=52)	Без ОСН (n=120)	<i>p</i> -value
Возраст (лет)	41 (28 - 53,8)	38 (27 - 55)	0,778
Рост (см)	172 (166 - 178)	169,5 (159,3 - 176,8)	0,311
Масса тела (кг)	70,5 (62 - 80)	70 (59,3 - 83,5)	0,465
Окружность талии (см)	86,5 (70 - 94,5)	80 (71,5 - 95)	0,695
ИМТ (кг/см ²)	29,9 (21,3 - 28,8)	24,1 (20,6 - 27,6)	0,617
Длительностью обучения (лет)	13 (9 - 16)	14 (6 - 16)	0,94

Возраст начала заболевания (лет)	27 (18,5 - 42,3)	29,5 (21 - 38)	0,549
Длительность заболевания (лет)	6,5 (2 - 14,8)	6 (2 - 13)	0,532
Количество эпизодов депрессии	2 (1,25 - 4)	2 (2 - 3)	0,833
Продолжительность самого длинного депрессивного эпизода (месяцев)	6 (3 - 16,8)	6 (3 - 12)	0,727

Примечание к Таблице 1: ОСН - отягощённый семейный анамнез, ИМТ - индекс массы тела.

Таблица 2. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием отягощённого семейного анамнеза по клиническим признакам и частоте сопутствующих психических расстройств.

Переменные		С ОСН (n=52)	Без ОСН (n=120)	Pearson's χ^2	p-value
Тип пациента	Амбулаторный	51,9% (27)	44,2% (53)	0,877	0,349
	Стационарный	48,1% (25)	55,8% (67)		
Пол	Женский	59,6% (31)	66,7% (80)	0,788	0,375
	Мужской	40,4% (21)	33,3% (40)		
Уровень образования	Нез. среднее	1,9% (1)	3,3% (4)	7,118	0,212
	Среднее	7,7% (4)	1,7% (2)		
	Сре. спец.	25% (13)	26,7% (32)		
	Нез. высшее	5,8% (3)	10% (12)		
	Высшее	57,7% (30)	58,3% (70)		
	Учёная степень	1,9% (1)	0% (0)		
Ранний манифест (до 18 лет)	Нет	75% (39)	84,2% (101)	2,013	0,156
	Есть	25% (13)	15,8% (19)		

Суицидальные попытки	Нет	78,8% (41)	84,2% (101)	0,713	0,398
	Есть	21,2% (11)	15,8% (19)		
Генерализованное тревожное расстройство	Нет	61,5% (32)	79,2% (95)	5,836	<u>0,016</u>
	Есть	38,5% (20)	20,8% (25)		
Паническое расстройство	Нет	73,1% (38)	76,7% (92)	0,253	0,615
	Есть	26,9% (14)	23,3% (28)		
Социальное тревожное расстройство	Нет	80,8% (42)	89,2% (107)	2,208	0,137
	Есть	19,2% (10)	10,8% (13)		
Посттравматическое стрессовое расстройство	Нет	86,5% (45)	90,8% (110)	0,714	0,398
	Есть	13,5% (7)	9,2% (10)		
Обсессивно-компульсивное расстройство	Нет	90,4% (47)	91,7% (110)	0,075	0,784
	Есть	9,6% (5)	8,3% (10)		
Нервная булимия	Нет	98,1% (51)	94,2% (113)	1,251	0,263
	Есть	1,9% (1)	5,8% (7)		
Нервная анорексия	Нет	100% (52)	97,5% (117)	1,323	0,25
	Есть	0% (0)	2,5% (3)		
Послеродовая депрессия у женщин	Нет	90,3% (28)	88,8% (71)	0,057	0,811
	Есть	9,7% (3)	11,2% (9)		
Депрессии в течение беременности у женщин	Нет	93,5% (29)	95% (76)	0,092	0,762
	Есть	6,5% (2)	5% (4)		
Алкогольная зависимость	Нет	94,2% (49)	95% (114)	0,043	0,835
	Есть	5,8% (3)	5% (6)		
Никотиновая	Нет	76,9% (40)	63,3% (76)	3,051	<u>0,081</u>

зависимости	Есть	23,1% (12)	36,7% (44)		
-------------	------	------------	------------	--	--

Примечание к Таблице 2: ОСН - отягощённый семейный анамнез.

При сравнении лиц с текущим депрессивным эпизодом ($n=122$) с отягощённым семейным анамнезом и без него по степени тяжести на основе MADRS (Рисунок 10), а также наличие основных и дополнительных симптомов депрессивных расстройств статистически значимых результатов получено не было ($p>0,05$) (Таблица 3). Вместе с тем, у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам отмечалась на уровне тенденции меньшая частота ангедонии ($p=0,09$) и снижения веса или аппетита ($p=0,07$), а также реже была представлена гиперсомния ($p=0,07$).

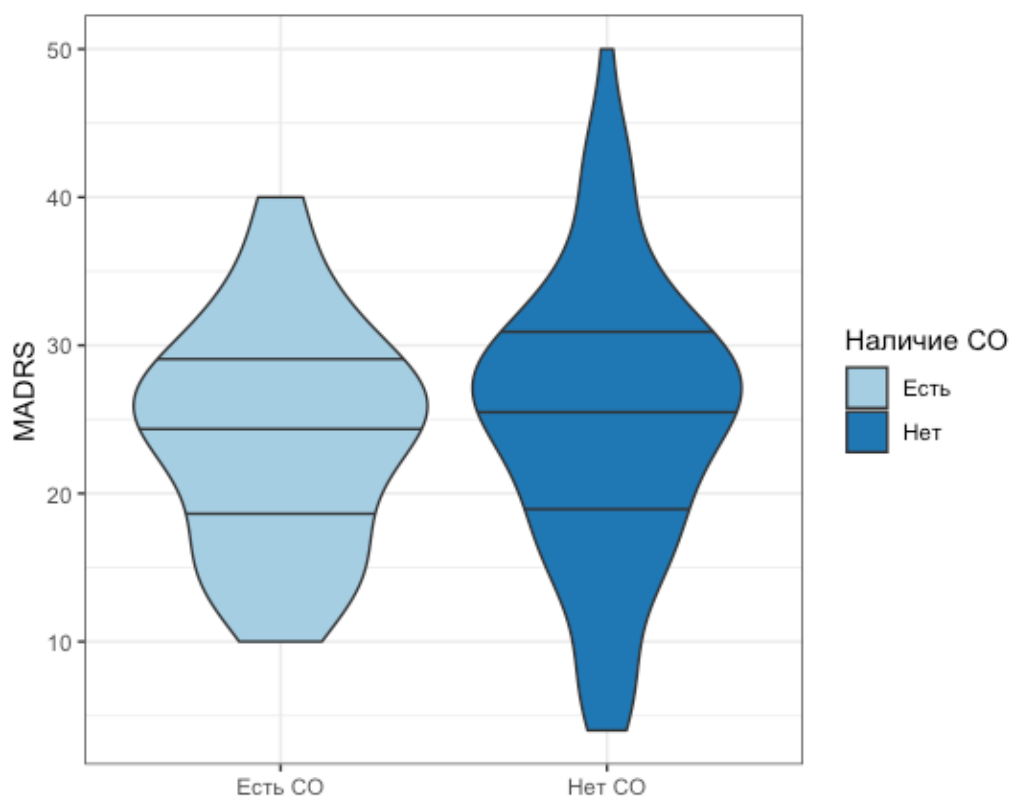


Рисунок 10 – Скрипичная диаграмма (Violin plot) распределения баллов MADRS у лиц с текущим депрессивным эпизодом ($n=122$) с отягощённым семейным анамнезом и без него

Примечание к Рисунку 10: СО – семейная отягощённость; распределение баллов по группам статистически не значимо ($p>0,05$).

Таблица 3. Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием отягощённого семейного анамнеза по клиническим симптомам депрессии

Переменные		С ОЧН % (n=52)	Без ОЧН % (n=120)	Pearson's χ^2	p-value
Усталость или потеря энергии	Нет	5,8% (3)	5,8% (7)	0,001	0,987
	Да	94,2% (49)	94,2% (113)		
Уменьшение интереса или удовольствия	Нет	11,5% (6)	4,2% (5)	3,293	<u>0,09</u>
	Да	88,5% (46)	95,8% (115)		
Снижение настроения	Нет	19,2% (10)	9,2% (11)	3,428	0,064
	Да	80,8% (42)	90,8% (109)		
Снижение темпа мышления	Нет	23,1% (12)	14,2% (17)	2,055	0,152
	Да	76,9% (40)	85,8% (103)		
Чувство бесполезности или вины	Нет	30,8% (16)	32,5% (39)	0,05	0,823
	Да	69,2% (36)	67,5% (81)		
Снижение либидо	Нет	32,7% (17)	34,2% (41)	1,392	0,821
	Да	67,3% (35)	65,8% (79)		
Бессонница	Нет	48,1% (25)	39,2% (47)	0,176	0,675
	Да	51,9% (27)	60,8% (73)		
Психомоторная заторможенность	Нет	46,2,1% (24)	41,7% (50)	0,298	0,585
	Да	53,8% (28)	58,3% (70)		
Снижение веса или аппетита	Нет	61,5% (32)	46,7% (56)	3,211	<u>0,073</u>
	Да	38,5% (20)	53,3% (64)		
Мысли о самоубийстве	Нет	65,7% (23)	67,4% (60)	0,033	0,856
	Да	34,3% (12)	32,6% (29)		

Гиперсомния	Нет	86,5% (45)	74,2% (89)	3,046	<u>0,072</u>
	Да	13,5% (7)	25,8% (31)		
Психомоторная ажитация	Нет	80,8% (42)	82,5% (99)	0,074	0,786
	Да	19,2% (10)	17,5% (21)		
Увеличение веса или аппетита	Нет	86,5% (45)	86,7% (104)	0,001	0,982
	Да	13,5% (7)	13,3% (16)		
Наличие бреда	Нет	98,1% (51)	97,5% (86)	0,053	0,818
	Да	1,9% (1)	2,5% (3)		
Наличие галлюцинаций	Нет	100% (52)	97,5% (117)	1,323	0,554
	Да	0% (0)	2,5% (3)		
Тяжесть депрессии по MADRS	Нет	38,5% (20)	30% (36)	1,826	0,609
	Лёг.	28,8% (15)	28,3% (34)		
	Сред.	19,2% (10)	24,2% (29)		
	Тяж.	11,5% (6)	16,7% (20)		

Примечание к Таблице 3: ОСН - отягощённый семейный анамнез.

Статистически значимых различий по частоте отягощенности аффективными расстройствами в зависимости от пола пациента выявлено не было ($\chi^2=0,79$; $p=0,375$). Вместе с тем, были выявлены клинические особенности, которые присутствовали у пациентов с отягощённым семейным анамнезом и зависели от пола. Так, у женщин с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессии (до 18 лет) по сравнению с женщинами без отягощённого семейного анамнеза ($\chi^2=2,9$; $p=0,015$). В то же время, у мужчин с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось наличие сопутствующего ГТР ($\chi^2=5,05$; $p=0,025$), а также отмечалась тенденция к большей частоте встречаемости попыток самоубийства по сравнению с мужчинами без отягощённого семейного анамнеза ($\chi^2=3,47$; $p=0,063$) (Таблица 4).

Таблица 4. Сравнение групп пациентов с отягощённым семейным анамнезом и без него в зависимости от пола (представлены только значимые результаты и результаты на уровне тенденции к значимости).

Переменные		Женщины с ОСН % (n=31)	Женщины без ОСН % (n=80)	Pearson's χ^2	p-value
Ранее начало	Нет	67,7% (21)	87,5% (70)	2,906	<u>0,015</u>
	Есть	32,3% (10)	12,5% (10)		
Переменные		Мужчины с ОСН % (n=21)	Мужчины без ОСН % (n=40)	Pearson's χ^2	p-value
Генерализованное тревожное расстройство	Нет	52,4% (11)	80% (32)	5,05	<u>0,025</u>
	Есть	47,6% (10)	20% (8)		
Суицидальные попытки	Нет	71,4% (15)	90% (36)	3,465	<u>0,063</u>
	Есть	28,6% (6)	10% (4)		

Примечание к Таблице 3: ОСН - отягощённый семейный анамнез

3.1.3 Регрессионный анализ влияния отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами на клинические характеристики депрессивных расстройств

На следующем этапе исследования была проведена бинарная логистическая регрессия для анализа влияния отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами как фактора риска развития всех вышеописанных дихотомических переменных с учетом возраста в качестве ковариаты. Получены данные, свидетельствующие, что наличие отягощённого семейного анамнеза у пациентов с депрессивными расстройствами является фактором риска сопутствующего ГТР ($p=0,019$, $OR=2,4$, ДИ 95% [1,15 – 4,79]). По прочим переменным статистически значимых результатов получено не было ($p>0,05$).

Несмотря на то, что отягощённый семейный анамнез в данной выборке не был ассоциирован с ранним манифестом депрессивных расстройств ($p=0,2$) (Таблица 2), в других исследованиях более ранний возраст развития депрессивных эпизодов был описан как независимый фактор риска истории аффективных расстройств в семьях (Weissman M.M. et al., 1984; Nierenberg A.A. et al., 2007; Tozzi F. et al., 2008). Учитывая также тот факт, что на данном этапе исследования не проводилось прямое интервью с родственниками для исключения или подтверждения у них психических расстройств (что могло привести к увеличению

ложноотрицательных данных об отягощённом семейном анамнезе), была отдельно проанализирована ассоциация раннего манифеста с определёнными клиническими характеристиками депрессивных расстройств с учетом возраста в качестве ковариаты.

По итогу анализа было обнаружено, что ранний манифест (до 18 лет) ($p=0,036$, $OR=3,4$, ДИ 95% [1,08 – 10,53]) является фактором риска наличия сопутствующего ОКР. Кроме того, ранний манифест депрессивных расстройств является фактором риска определенных психопатологических нарушений: гиперсомнии ($p=0,024$, $OR=3,02$, ДИ 95% [1,23 – 4,75]) и пониженного либидо ($p=0,007$, $OR=3,03$, ДИ 95% [1,67 – 3,93]). Линейная регрессия также выявила, что более ранний манифест влияет на течение заболевания и приводит к более длительной продолжительности депрессивного эпизода ($p=0,001$, $\beta=-0,19$, ДИ 95% [-0,11 – -0,25]) (Рисунок 11).

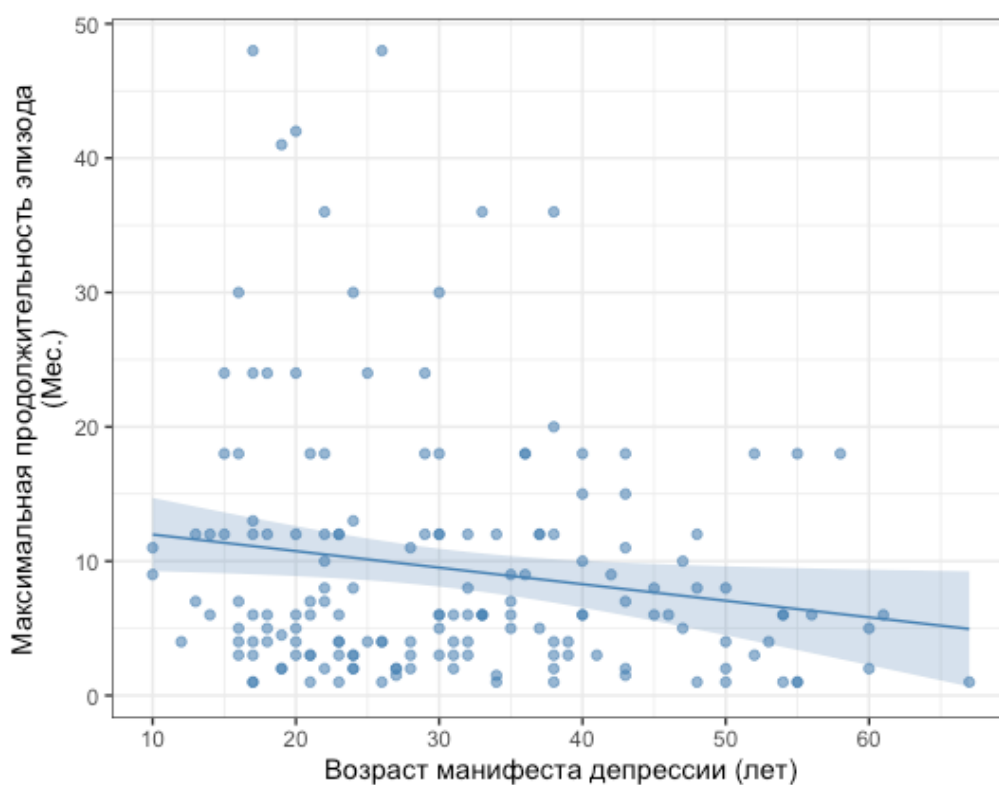


Рисунок 11. Результаты линейной регрессии оценки влияния возраста манифеста депрессии на максимальную продолжительность эпизода.

Таким образом, на основе полученных результатов было сделано четыре основных наблюдения: во-первых, более трети пациентов с депрессивными расстройствами сообщили о наличии отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами (РДР и БАР). Во-вторых, были получены значимые межгрупповые различия, указывающие на то, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось наличие сопутствующего ГТР, что также

в дальнейшем было подтверждено данными логистической регрессии. В-третьих, при разделении выборки по полу было выявлено, что у пациентов женского пола с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессивных расстройств, а у мужчин - наличие сопутствующего ГТР, а также тенденция к большему наличию попыток самоубийства. В-четвёртых, ранний манифест депрессии, как одно из возможных проявлений генетического влияния, является фактором риска сопутствующего ОКР и наличия таких нейровегетативных симптомов, как гиперсомния и пониженное либидо, а также фактором риска наличия более продолжительного депрессивного эпизода в анамнезе.

3.2 Частота и риски развития аффективных расстройств и соматических заболеваний среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР

3.2.1. Описательная статистика изучаемой выборки

На II этапе исследования был использован классический семейный дизайн. С целью сравнения частоты выявления аффективных расстройств среди родственников пробандов с РДР и БАР (исследовательская группа – 36 семей) и родственников пробандов без каких-либо психических расстройств (группа сравнения – 23 семьи) были сформированы две основные группы (Таблица 5). Все участники исследования, включая кровных родственников, после получения информированного согласия были осмотрены врачом-психиатром по единой схеме, диагнозы были верифицированы на основании MINI.

Таблица 5. Описание групп семейного исследования аффективных расстройств (АР).

Исследовательская группа (n=104)		Группа сравнения (n=76)	
Пробанды с АР n=36 (%)	Родственники пробандов с АР n=68 (%)	Пробанды без АР n=23 (%)	Родственники пробандов без АР n=53 (%)
Из них: - с РДР n=16 (44,4%) - с БАР n=20 (55,6%)	Из них: - здоровых n= 33 (48,5%) - с РДР n=14 (20,6%) - с БАР n=21 (30,9%)	Из них: - здоровых n=23 (100%)	Из них: - здоровых n=49 (89,8%) - с РДР n=4 (8,2%) - с БАР n=1 (2%)

Характеристика семейных случаев. В исследовательскую группу было включено 36 семей с пробандами с диагнозами РДР 44,4% (n=16) и БАР 55,6% (n=20), а также их родственники как первой степени родства 75% (n=51), так и второй - 25% (n=17) (Рисунок 12). В группу сравнения было включено 23 семьи со здоровыми пробандами (Таблица 5). Все родственники пробандов без аффективных расстройств были первой степени родства (n=53).

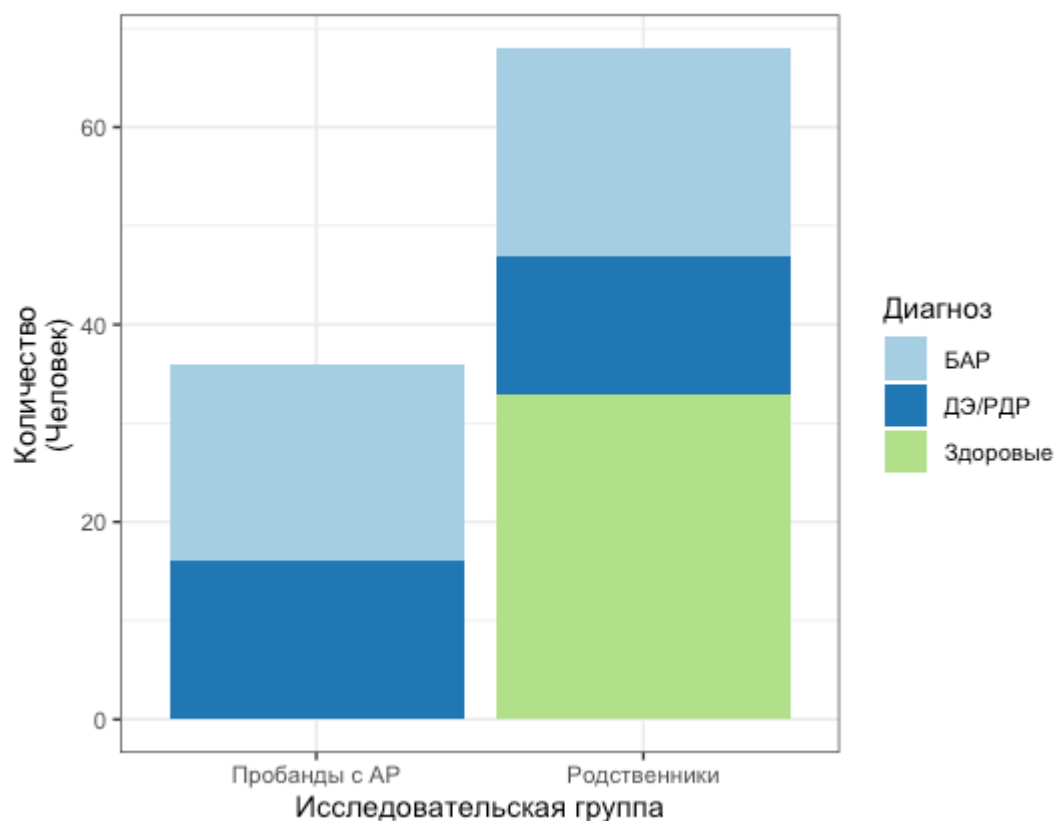


Рисунок 12 – Диагнозы у пробандов с аффективными расстройствами (АР) (n=36) и их кровных родственников (n=68).

Только у 25% (n=5) пробандов с БАР не было отягощённого семейного анамнеза, в остальных случаях у пробандов с БАР были выявлены родственники с каким-либо аффективным расстройством. Доля пробандов с РДР без отягощённого семейного анамнеза составила 31,25% (n=5), во всех остальных случаях у пробандов с РДР также были выявлены родственники с каким-либо аффективным расстройством. Только у 12,5% (n=2) пробандов с РДР выявлялись родственники с подтверждённым диагнозом БАР, и только в 15% (n=3) семей пробандов с БАР выявлялись родственники с РДР. В контрольной группе в 21,7% семей (n=5) наблюдались родственники с аффективными расстройствами у пробандов без каких-либо психических расстройств (Рисунок 13)

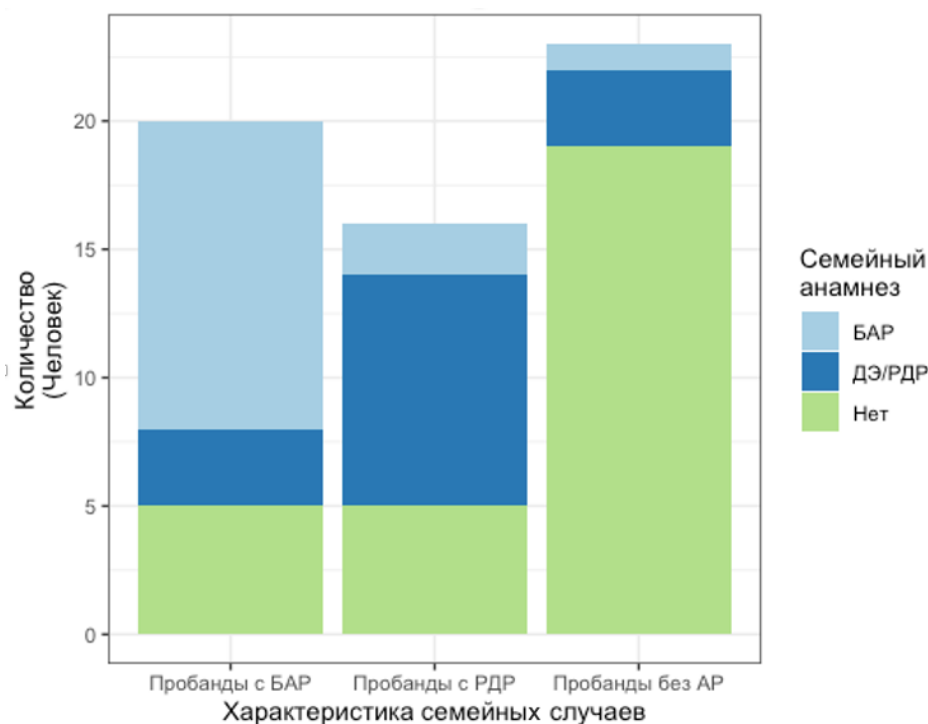


Рисунок 13 – Выявляемость отягощённого семейного анамнеза у пробандов с и без аффективных расстройств (АР)

Характеристика пробандов с аффективными расстройствами. Доля женщин среди пробандов с РДР или БАР исследовательской группы составляет 69,4% (n=25), доля мужчин – 30,6% (n=11) (Рисунок 14). Средний возраст составил 30,81 (11,52) лет (M(SD)). В исследовании принимали участие как амбулаторные пациенты – 55,6% (n=20), так и стационарные – 44,4% (n=16). Высшее образование имели 52,8% (n=19) пробандов с АР, незаконченное высшее – 33,3% (n=12), среднее специальное 8,3% (n=2), среднее и незаконченное среднее 2,8% (n=1) и 2,8% (n=1) участников соответственно. Средняя длительность обучения в течение жизни составила 14,11 (1,7) лет.

Среднее количество депрессивных эпизодов у пациентов с РДР - 2,89 (1,44), с БАР - 4,04 (2,7). Более трёх депрессивных эпизодов в течение жизни отмечалось у 66,7% (n=24) участников исследовательской группы. Среднее количество маниакальных эпизодов у пациентов с БАР - 3,45 (2,1), гипоманиакальных эпизодов - 2 (2,2). Более трёх (гипо)маниакальных эпизодов в течение жизни отмечалось у 25% (n=9) участников исследовательской группы. Среди женщин с РДР и БАР наличие депрессивных эпизодов в течение беременности отмечали у себя 12% (n=3), а послеродовом периоде - 20% (n=5).

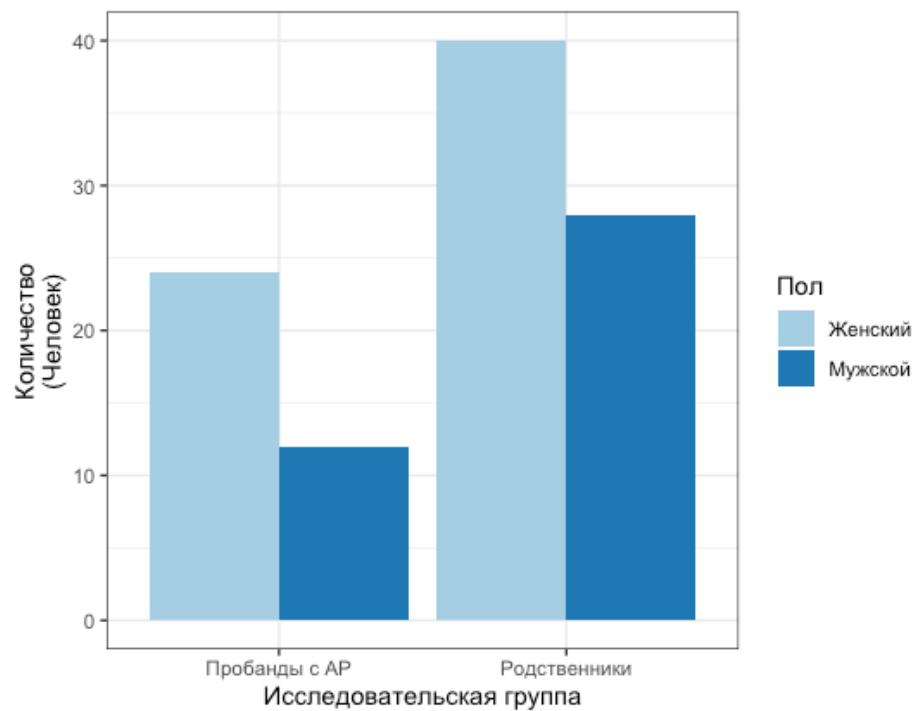


Рисунок 14 – Пробанды с аффективными расстройствами и их кровные родственники с разбиением по полу (n=104)

Средний возраст появления субклинических симптомов аффективных расстройств составил 16,38 (9,38) лет, а возраст манифеста заболевания – 20,7 (8,8) лет. Средняя длительность заболевания в исследовательской группе составила 7,6 (6,5) лет. Средняя продолжительность самого длительного эпизода депрессии у пациентов с РДР – 12,42 (3,5) месяцев, у пациентов с БАР – 14,53 (4,1) месяцев. У пациентов с БАР средняя продолжительность самого длительного эпизода мании – 3,35 (2,3) месяцев, самого длительного эпизода гипомании – 0,6 (0,2) месяца.

Историю суицидных попыток имели 25% (n=9) пациентов исследовательской группы, при этом наличие повторяющихся мыслей о смерти или о конкретном плане совершения самоубийства в течение жизни имели 52,7% (n=19) пациентов.

У пробандов с аффективными расстройствами наиболее часто встречались следующие коморбидные психические расстройства: генерализованное тревожное расстройство (ГТР) в 41,7% (n=15) случаев, паническое расстройство (ПР) – 33,3% (n=12), социальное тревожное расстройство (СТР) – 13,9% (n=5), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – 13,9% (n=5), агорафобия 11,1% (n=4), нервная булимия (НБ) 8,3% (n=3), нервная анорексия (НА) 5,6% (n=2), приступообразное переедание 8,3% (n=3). Наличие никотиновой зависимости в течение жизни отмечалось у 47,2% (n=17) участников исследования, постоянным курильщиком являлись 33,3% (n=12). О наличии зависимости от других психоактивных веществ (ПАВ) в течение жизни сообщили 11,1% (n=4) участников.

У пробандов с аффективными расстройствами также встречались следующие группы соматических и неврологических заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 8,3% (n=3), эндокринологические заболевания – 11,1% (n=4), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 33,3% (n=12), урогенитальные заболевания – 8,3% (n=3), новообразования – 2,8% (n=1), инсульт любого типа – 2,8% (n=1).

Характеристика родственников пробандов с аффективными расстройствами. Доля женщин среди родственников пробандов с аффективными расстройствами составляет 61,7% (n=42), доля мужчин – 38,3% (n=26). Средний возраст составил 49,13 (10,7) лет (Рисунок 14). Высшее образование имели 52,9% (n=36) участников исследования, незаконченное высшее – 4,4% (n=3), среднее специальное 35,3% (n=24), среднее 7,4% (n=5) участников соответственно. Средняя длительность обучения в течение жизни составила 10,2 (5,73) лет.

На основании проведения психиатрического осмотра среди родственников (n=68) пробандов с РДР или БАР были выявлены как психически здоровые лица n=33 (48,5%), так и лица с установленными диагнозами РДР n=14 (20,6%) и БАР n=21 (30,9%) (см. рисунок №13). Среднее количество депрессивных эпизодов у кровных родственников исследовательской группы с РДР – 4,6 (2,11), с БАР – 4,3 (2,9). Более трёх депрессивных эпизодов в течение жизни отмечалось у 73,9% (n=24) родственников пробандов с РДР или БАР. Среднее количество маниакальных эпизодов у пациентов с БАР – 3,9 (1,3), гипоманиакальных эпизодов – 3,4 (2,5). Более трёх (гипо)маниакальных эпизодов в течение жизни отмечалось у 61,5% (n=16) родственников с БАР.

Средний возраст появления первых симптомов составил 20,6 (7,2) лет, а возраст манифеста заболевания – 25,4 (5,8) лет. Средняя длительность заболевания в родственниках пробандов составила 19,8 (6,2) лет. Средняя продолжительность самого длительного эпизода депрессии у пациентов с РДР – 10,7 (5,4) месяцев, у пациентов с БАР – 12,1 (3,2) месяцев. У пациентов с БАР средняя продолжительность самого длительного эпизода мании – 3,7 (2,4) месяцев, самого длительного эпизода гипомании – 0,5 (0,2) месяца.

Историю суицидных попыток имели 13,0% (n=6) родственников с РДР или БАР, при этом наличие повторяющихся мыслей о смерти или о конкретном плане совершения самоубийства в течение жизни имели 52,2% (n=24) пациентов.

У родственников пробандов с аффективными расстройствами, у которых были диагностированы РДР или БАР, наиболее часто встречались следующие коморбидные психические расстройства: ГТР в 43,5% (n=20) случаев, ПР – 19,6% (n=9), приступообразное переживание 13% (n=6), СТР – 6,5% (n=3), ОКР – 6,5% (n=3), НБ 4,3% (n=2), НА 2,2% (n=1). Среди родственников пробандов с аффективными расстройствами, у которых не было диагностировано РДР или БАР, только в одном случае отмечалось наличие ГТР. Наличие никотиновой

зависимости в течение жизни отмечалось у 47,1% (n=32) среди всех родственников пробандов, постоянным курильщиком являлись 38,2% (n=26). О наличии зависимости от других ПАВ в течение жизни сообщили 2,9% (n=2) участников.

У родственников пробандов с аффективными расстройствами также встречались следующие группы соматических и неврологических заболевания: ССЗ – 57,4% (n=39), эндокринологические заболевания – 41,2% (n=28), заболевания ЖКТ – 80,9% (n=55), урогенитальные заболевания – 25% (n=17), мышечно-скелетные заболевания – 1,5% (n=1), новообразования – 23,5% (n=16), инсульт любого типа – 13,2% (n=9), деменции – 2,9 (n=2)

Характеристика участников группы сравнения. Доля женщин среди пробандов без аффективных расстройств составил 60,8% (n=14), доля женщин среди родственников пробандов без аффективных расстройств – 57,6% (n=34) (Рисунок 15). Средний возраст пробандов без аффективных расстройств составил 29,4 (5,4) лет, средний возраст родственников – 45,8 (6,9) лет.

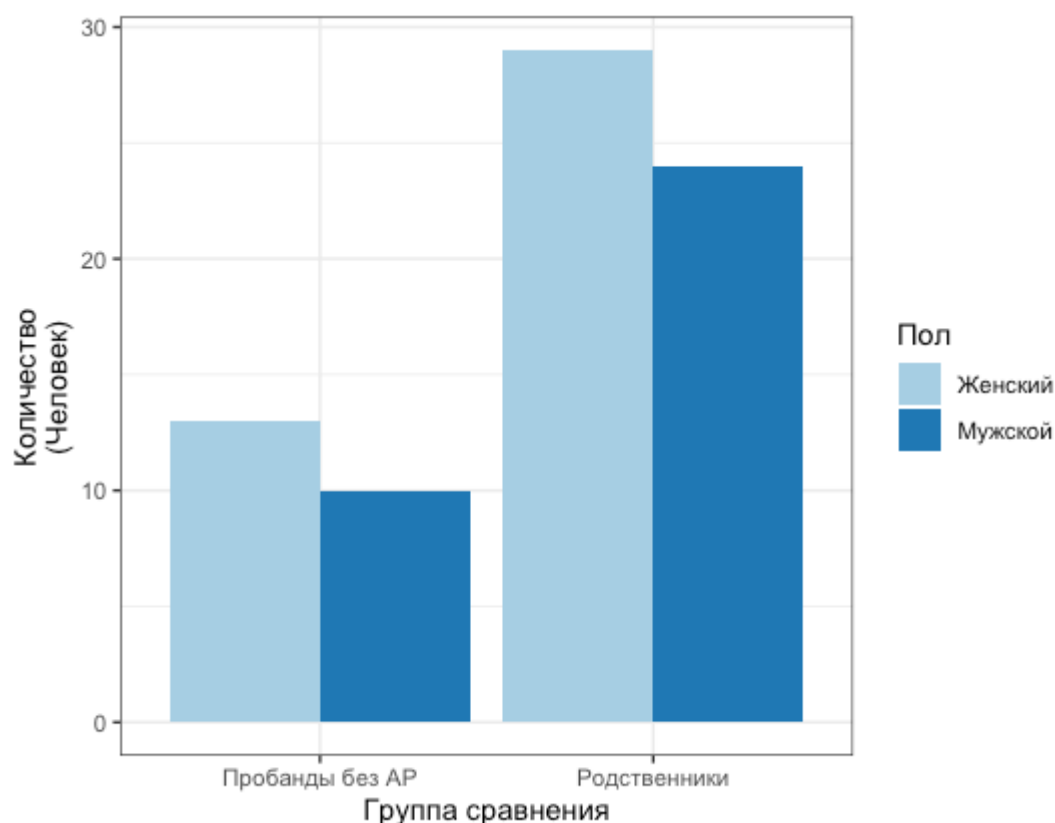


Рисунок 15 – Пробанды без аффективных расстройств (АР) и их кровные родственники с разбиением по полу (n=76)

Высшее образование имели 46,1% (n=35), незаконченное высшее – 27,6% (n=21), среднее специальное 23,6% (n=18), среднее 2,6% (n=2). Четыре участника группы сравнения (5,3%) также имели учёную степень. Средняя длительность обучения в течение жизни составила 11,78 (5,06) лет.

В группе сравнения в 7,6% (n=4) случаев наблюдались родственники с РДР и в 1,9% (n=1) – БАР у пробандов без АР. В остальных случаях у родственников также не было выявлено каких-либо психических расстройств. Наличие никотиновой зависимости в течение жизни отмечалось у 44,7% (n=34) участников исследования, постоянным курильщиком являлись 34,2% (n=26).

У пробандов без аффективных расстройств также встречались следующие группы соматических и неврологических заболеваний: ССЗ – 8,7% (n=2), эндокринологические заболевания – 8,7% (n=2), заболевания ЖКТ – 39,1% (n=9), урогенитальные заболевания – 4,3% (n=1), новообразования – 4,3% (n=1).

У родственников пробандов без аффективных расстройств также встречались следующие группы соматических и неврологических заболеваний: ССЗ – 39,6% (n=21), эндокринологические заболевания – 37,7% (n=20), заболевания ЖКТ – 83% (n=44), урогенитальные заболевания – 24,5% (n=13), мышечно-скелетные заболевания – 5,7% (n=3), новообразования – 20,8% (n=11), инсульт любого типа – 1,9% (n=1).

3.2.2. Сравнение демографических и клинических характеристик пробандов и их кровных родственников исследовательской группы и группы сравнения.

Как видно из Таблицы 6, пробанды исследовательской группы и группы сравнения не различались по полу, возрасту и длительности образования ($p>0,05$). Родственники пробандов с аффективными расстройствами были значимо младше родственников пробандов без аффективных расстройств ($p=0,02$), но не различались по полу и длительности образования ($p>0,05$). При сравнении пробандов с аффективными расстройствами с их родственниками, у которых было диагностировано РДР или БАР, было выявлено, что у первых возраст манифеста основного заболевания значимо меньше ($p=0,01$) (Рисунок 16), а длительность гипо-/маниакальных эпизодов значимо продолжительнее ($p=0,01$).

Вместе с тем, у родственников с РДР, но не БАР, значимо выше количество депрессивных эпизодов ($p=0,04$), что можно объяснить разницей в возрасте и, следовательно, более длительным течением заболевания. При этом количество гипо-/маниакальных эпизодов значимо не различалось у пробандов с БАР и их родственников ($p>0,05$). Кроме того, в исследовательской группе у пробандов-женщин отмечалась значимо более высокая частота депрессивных состояний во время беременности и послеродовом периоде, чем у женщин с аффективными расстройствами из подгруппы кровных родственников ($p=0,03$).

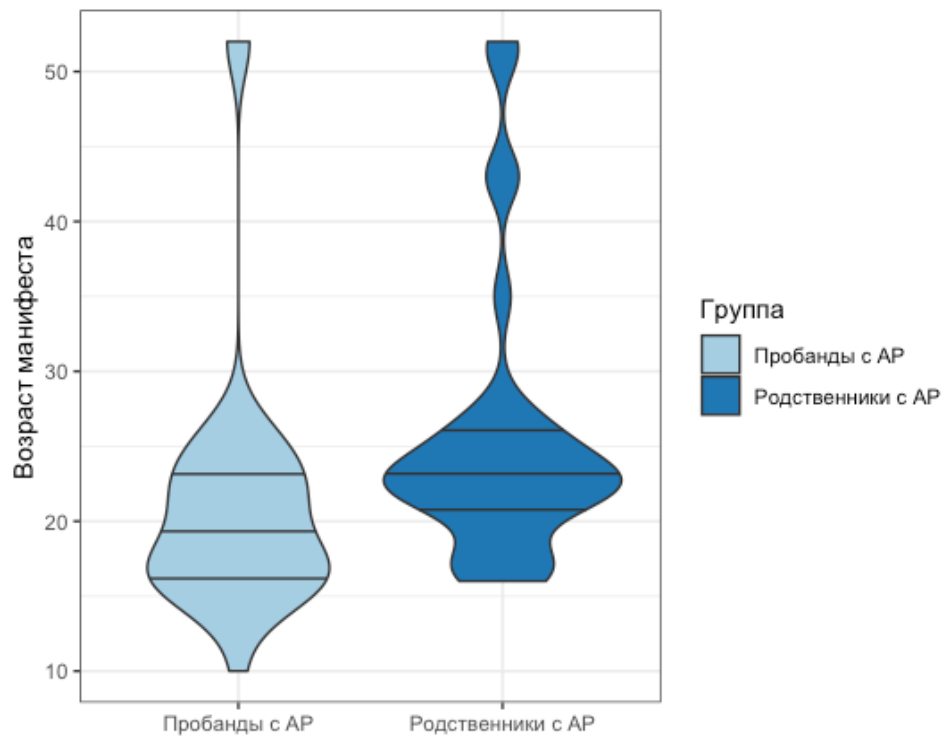


Рисунок 16 – Скрипичная диаграмма (Violin plot) возраста манифеста заболевания у пробандов с АР (n=36) и их кровных родственников с АР (n=35)

Таблица 6. Характеристика пробандов и их кровных родственников, в т.ч. при стратификации последних по наличию или отсутствию аффективных расстройств (АР).

	Исследовательская группа (n=104)				Группа сравнения (n=76)		p-value Пробанды	p-value Родственники
	Пробанды (n=36)	Кровные родственники (n=68)			Пробанды (n=23)	Родственники (n=56)		
		Все	С АР (n=35)	Без АР (n=33)				
Пол (жен/муж)	24 / 12 (66,7% / 33,3%)	41 / 27 (60,3% / 39,7%)	23 / 12 (65,7% / 34,3%)	18 / 15 (54,5% / 45,5%)	13 / 10 (56,5% / 43,5%)	19 / 24 (54,7% / 45,3%)	0,4	0,6
Возраст (лет)	32 (11,2)	46,7 (17,2)	42,7 (17,4)	50,6 (15,9)	30,5 (6,9)	55 (6,7)	0,9	<u>0,02</u>
Образование (лет)	14,1 (1,7)	11,2 (5,7)	10,4 (3,9)	12,5 (4,2)	14,9 (2,1)	13,8 (2,9)	0,6	0,3
Рост (см)	171,6 (7,9)	172 (9)	170,4 (7,5)	173,4 (10,5)	173,4 (11,8)	170 (9,8)	0,7	0,2
Масса тела (кг)	78,1 (9,4)	7,4 (11,5)	76,7 (8,8)	77,9 (13,8)	72,7 (14,2)	73,8 (11,7)	0,2	0,2
ИМТ (кг/см2)	26,6 (2,2)	26,1 (3,1)	26,4 (2,6)	25,9 (3,5)	23,9 (3,7)	25,6 (4,4)	<u>0,001</u>	0,3
Клинические характеристики							p-value	

								Пробанды vs их родственники с АР
Диагноз	ДЭ/РДР	16 (44,4%)	-	14 (40%)	-	-	4 (7%)	0,7
	БАР	20 (55,6%)		21 (60%)			1 (1,8%)	
Возраст манифеста (лет)		21,2 (8,6)	-	25,42 (9,2)	-	-	42,8 (15,3)	<u>0,01</u>
Продолжительность самого длительного эпизода депрессии (мес)		9 (5,1)	-	9,3 (4,3)	-	-	4,6 (4,6)	0,6
Продолжительность самого длительного эпизода гипомании/мании (мес) (для пациентов с БАР)		1,5 (1,1)	-	0,9 (0,5)	-	-	NA	<u>0,01</u>
Кол-во эпизодов депрессии	РДР	2,89 (1,44)	-	4,6 (2,11)	-	-	2,3 (1,6)	<u>0,04</u>
	БАР	4,04 (2,7)		4,3 (2,9)			NA	0,3
Кол-во эпизодов гипо-/мании (для пациентов с БАР)		2 (2,2) / 3,45 (2,1)	-	3,4 (2,5) / 3,9 (1,3)	-	-	NA	0,6
Депрессия во время беременности и послеродовом периоде (для женщин)		6 (25%)	-	4 (11,4%)	-	-	0	<u>0,03</u>
Суицидные попытки		9 (25%)	-	6 (17,1%)	0	0	0	0,08
Суицидные мысли		19 (52,7%)	-	23 (65,7%)	1 (3%)	0	1 (1,8%)	0,1

3.2.3. Оценка риска развития аффективных расстройств среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР

С использованием бинарной логистической регрессии были построены модели, в которых, согласно дизайну исследования, предиктором выступал факт наличия у пробанда отягощённого семейного анамнеза по 1) любым аффективным расстройствам, 2) ДЭ/РДР, 3) БАР, а исходом - наличие или отсутствие у пробанда соответствующего диагноза аффективного расстройства; также во все модели в качестве ковариат включались пол и возраст.

Все анализируемые модели продемонстрировали факт агрегации аффективных расстройств в семьях. Так, отягощённый семейный анамнез смешанным фенотипом аффективных расстройств является значимым фактором риска для наличия диагноза ДЭ/РДР или БАР у пробандов ($p=0,001$, $OR=9$, ДИ 95% [2,6 – 30,8]).

По результатам моделей, анализирующих ДЭ/РДР и БАР по отдельности, была выявлена та же тенденция: отягощённый семейный анамнез по ДЭ/РДР является значимым фактором риска для наличия соответствующего фенотипа ($p=0,001$, $OR=6,3$, ДИ 95% [3,43 – 24,1]), для пробандов с БАР отягощённый семейный анамнез по данному расстройству также является значимым фактором риска ($p=0,001$, $OR=28,8$, ДИ 95% [5,5 – 94,8]). Кроме того, диагноз аффективного расстройства является фактором риска наличия у родственников пробандов истории злоупотребления алкоголем ($p=0,003$, $OR=6,9$, ДИ 95% [2,9 – 25,3]).

Для каждого фенотипа дополнительно был рассчитан широко используемый параметр семейной агрегации - семейный риск рецидива (FRR, familial recurrence risk) - определяющейся как доля пораженных пар родителей и пробандов среди всех пар родителей и пробандов выборки в сравнении с распространенностью заболевания в нормальной популяции. Данный показатель описывает повышенный риск развития заболевания у пробандов, у которых по крайней мере один из родителей страдает данным заболеванием.

Данные о распространённости фенотипа аффективных расстройств, а также ДЭ/РДР и БАР по отдельности брались из исследования Kessler R.S. et al. (2012) в связи со значительными ограничениями российских данных (см. материалы и методы в главе 2). Предполагая, что распространенность аффективных расстройств среди населения составляет 21,4%, ДЭ/РДР - 18,3%, БАР - 2,5% (Kessler R.S. et al., 2012), был рассчитан FRR для каждого изучаемого фенотипа (Таблица 7). Таким образом, данные результаты продемонстрировали, что у пробандов с отягощённым семейным анамнезом риск развития аффективных расстройств выше, чем в общей популяции, что также соотносится с предыдущими результатами.

Таблица 7. Семейный риск рецидива (familial recurrence risk) аффективных расстройств.

Фенотип	FRR (ДИ 95%)
Все аффективные расстройства (ДЭ/РДР + БАР)	3,4 (2,3 - 5,1)
ДЭ/РДР	3 (2,2 - 5,5)
БАР	23 (8 - 76)

3.2.1. Оценка риска развития соматических и неврологических заболеваний среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР

Отягощённый семейный анамнез по соматическим и неврологическим заболеваниям у пробандов с и без аффективных расстройств определялся в ходе интервью и изучения

медицинской документации их кровных родственников ($n=68$ и $n=56$ соответственно) (Таблица 8). В группе пробандов с аффективными расстройствами значимо чаще встречалсяотягощённый семейный анамнез по ССЗ ($\chi^2=3,6$; $p=0,03$), эндокринологическим заболеваниям ($\chi^2=2,8$; $p=0,04$), инсультам любого типа ($\chi^2=5,9$; $p=0,001$) и деменциям ($\chi^2=3,4$; $p=0,02$) в сравнение с группой пробандов без аффективных расстройств.

Таблица 8. Отягощённый семейный анамнез по соматическим и неврологическим заболеваниям у пробандов с и без аффективных расстройств (АР).

Отягощённый семеный анамнез	Пробанды с АР (n=36)	Пробанды без АР (n=23)	Pearson's χ^2	p-value
ССЗ	66,7% (n=24)	43,4% (n=10)	3,6	<u>0,03</u>
Эндокринологические заболевания	47,2% (n=17)	39,1% (n=9)	2,8	<u>0,04</u>
Заболевания ЖКТ	80,6% (n=29)	82,5% (n=19)	0,7	0,3
Лёгочные заболевания	22,2% (n=8)	17,4% (n=4)	1,1	0,4
Урогенитальные заболевания	25% (n=9)	26,1% (n=6)	0,1	0,8
Мышечно-скелетные заболевания	2,8% (n=1)	13% (n=3)	0,8	0,1
Новообразования	30,5% (n=11)	47,8% (n=11)	3,1	<u>0,08</u>
Деменция	41,6% (n=15)	30,4% (n=7)	3,4	<u>0,02</u>
Инсульт любого типа	47,2% (n=17)	17% (n=4)	5,9	<u>0,001</u>

С использованием бинарной логистической регрессии были построены модели, в которых предиктором выступал факт наличия у пробандов соответствующего диагноза аффективного расстройства, а исходом - факт наличия у родственников соматических и неврологических заболеваний; также во все модели в качестве ковариат включались пол и возраст.

Анализируемые модели продемонстрировали, что диагноз аффективного расстройства у пробандов является фактором риска наличия у их кровных родственников ССЗ ($p=0,03$, OR=3,5, ДИ 95% [1,4 – 11,1]), эндокринологических заболеваний ($p=0,04$, OR=3,7, ДИ 95% [1,1 – 12,4]), инсультов любого типа ($p=0,001$, OR=9,2, ДИ 95% [2,3 – 19,5]), а также синдрома деменции ($p=0,02$, OR=5,1, ДИ 95% [1,2 – 14]).

Таким образом, такие аффективные расстройства, как РДР или БАР, демонстрируют высокий уровень агрегации в семьях, а также являются факторами риска наличия соматических и неврологических заболеваний у кровных родственников. Кроме того, у пробандов с аффективными расстройствами наблюдается более ранний манифест и более длительные гипо-

/маниакальные эпизоды в сравнении с их родственниками с РДР или БАР, что может указывать на утяжеление течения данных патологий у лиц с отягощённостью семейным анамнезом.

3.3 Специфика темперамента и характера, а также психотравмирующих факторов детства у пробандов и их кровных родственников

Демографические и клинические характеристики исследовательской группы и групп сравнения представлены в Таблицах 5 и 6. Для психометрической оценки темперамента и психотравмирующих факторов в детском возрасте использовался Опросник Клонингера для оценки темперамента и характера (TCI-125) и Опросника детских травм (СТQ) (см. методологию в гл. 2). Количественные оценки, полученные при статистической обработке результатов, были проанализированы с использованием теста Крускала-Уоллиса и пост-хок с использованием теста Манна-Уитни для попарных сравнений.

Как видно из Рисунка 17, пробанды с аффективными расстройствами, в сравнении с кровными родственниками, имели статистически значимо более высокие баллы TCI-125 по таким дименсиям, как поиск новизны ($p=0,004$), избегание опасности ($p=0,01$), зависимость от поощрения ($p=0,02$), а также самотрансцендентность на уровне тенденции к значимости ($p=0,08$). Однако при стратификации родственников в зависимости от наличия или отсутствия аффективных расстройств не было выявлено статистически значимых различий по показателям TCI-125 у пробандов и родственников с аффективными расстройствами ($p>0,05$). При этом в сравнении с родственниками без аффективных расстройств, у пробандов выявлялись те же различия, что и со всеми родственниками до стратификации по наличию аффективного расстройства (Таблица 9). В связи с чем, можно сделать заключение о том, что основной вклад в выявленных различиях между пробандами и родственниками вносили именно родственники без аффективных расстройств.

Таблица 9. Различия дименсий темперамента и характера (TCI-125) у пробандов в сравнении с кровными родственниками, в т.ч. при стратификации последних на имеющих и не имеющих аффективных расстройств (АР).

Дименсии TCI-125	Пробанды (n=36)	Родственники (n=68)					
		Все	p-value	С АР (n=35)	p-value	Без АР (n=33)	p-value
Поиск новизны	10,2 (3,4)	7,5 (4,4)	0,004	9,7 (3,4)	0,6	5,2 (3,9)	0,001
Избегание опасности	13,6 (4,7)	11,3 (4,9)	0,01	12,2 (4,4)	0,1	10,2 (5,1)	0,003

Зависимость от поощрения	8,6 (2,8)	7 (3,8)	<u>0,02</u>	8,4 (3,8)	0,9	5,7 (3,2)	<u>0,001</u>
Упорство	2,9 (1,3)	2,9 (0,9)	0,9	2,7 (0,9)	0,5	3,1 (0,9)	0,6
Самостоятельность	18 (33,5)	13,9 (6)	0,2	13,5 (5,6)	0,6	14,4 (6,5)	0,1
Кооперативность	17,7 (4,1)	17,2 (4,9)	0,6	18 (3,5)	0,8	16,4 (6)	0,5
Самотрансцендентность	6,9 (3,9)	5,5 (3,9)	<u>0,08</u>	6,5 (3,8)	0,6	4,3 (3,8)	<u>0,009</u>

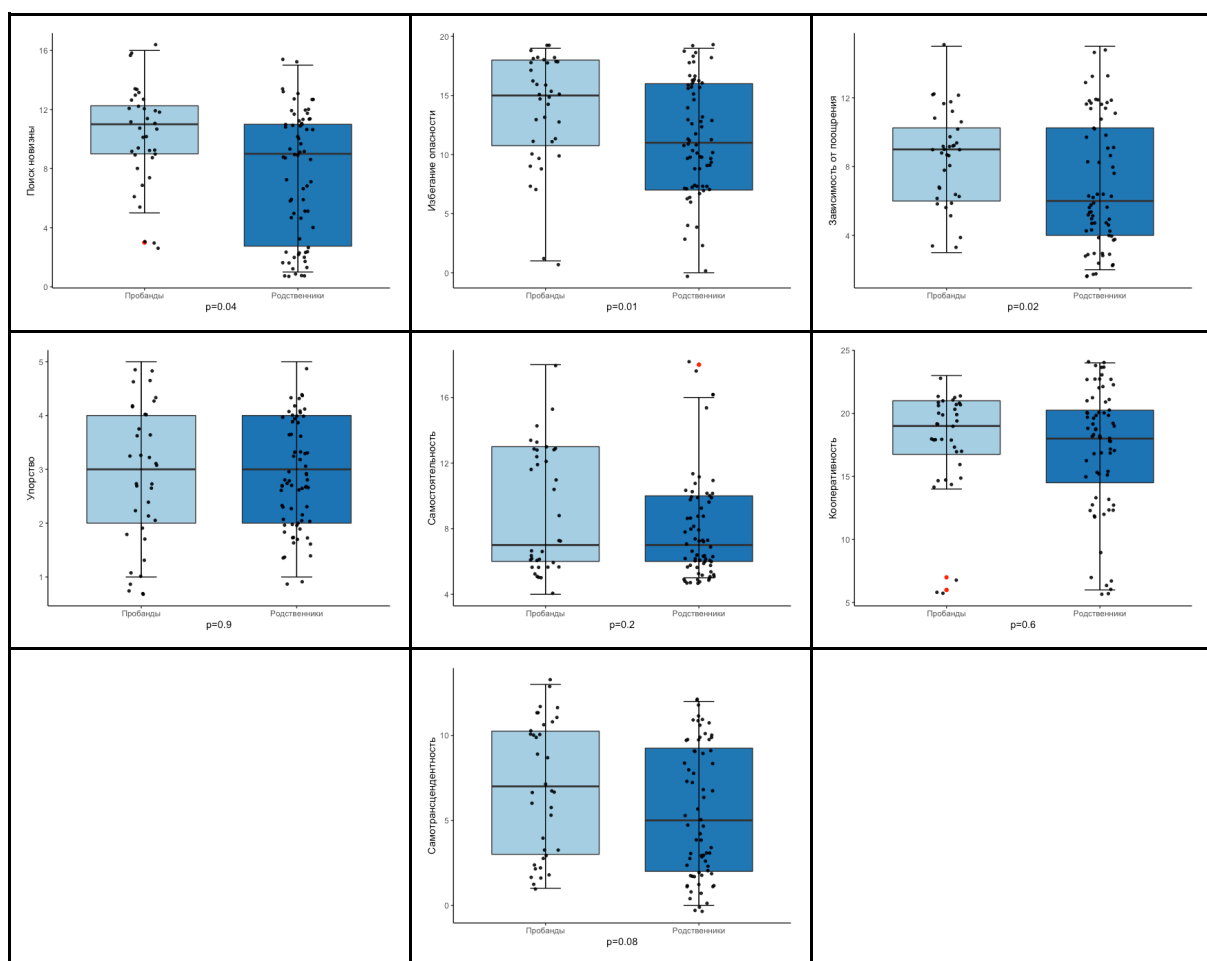


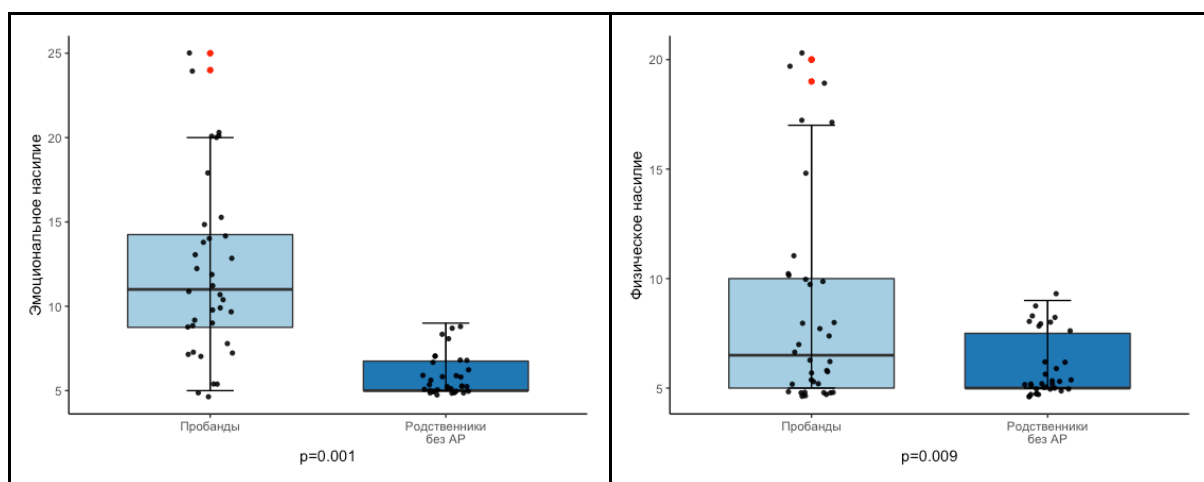
Рисунок 17 – Различия дименсий темперамента и характера (TCI-125) у пробандов с аффективными расстройствами (АР) в сравнении с кровными родственниками

Похожие результаты наблюдаются и при анализе данных опросника СТQ (Рисунок 18, Таблица 10). Статистически значимых различий между пробандами и родственниками с аффективных расстройств не выявлено ($p > 0,05$). Однако при сравнении пробандов и родственников без аффективных расстройств выявляются значимые различия, свидетельствующие о том, что пробанды чаще сталкивались с эмоциональным ($p = 0,001$),

физическим ($p=0,009$) или сексуальным ($p=0,003$) насилием, а также эмоциональным ($p=0,001$) и физическим ($p=0,02$) пренебрежением.

Таблица 10. Различия по средним баллам Опросника детских травм (СТQ) у пробандов в сравнении с кровными родственниками, в т.ч. при стратификации последних на имеющих и не имеющих аффективных расстройств (АР).

Домены СТQ	Пробанды (n=36)	Родственники (n=68)					
		Все	p-value	С АР (n=35)	p-value	Без АР (n=33)	p-value
Эмоциональное насилие	12 (5,3)	8,2 (4,5)	<u>0,001</u>	10,4 (5,3)	0,2	5,9 (1,2)	<u>0,001</u>
Физическое насилие	8,6 (4,7)	7,4 (3,2)	0,1	8,7 (3,9)	0,8	5,9 (1,4)	<u>0,009</u>
Сексуальное насилие	6,6 (2,9)	5,6 (1,6)	<u>0,05</u>	6,1 (2,1)	0,6	5 (0,2)	<u>0,003</u>
Эмоциональное пренебрежение	13,4 (6,4)	9,1 (4,5)	<u>0,01</u>	11 (5,3)	<u>0,09</u>	7,4 (2,5)	<u>0,001</u>
Физическое пренебрежение	9,1 (3,7)	7,9 (3,1)	0,1	8,8 (3,8)	0,6	7 (2,1)	<u>0,02</u>



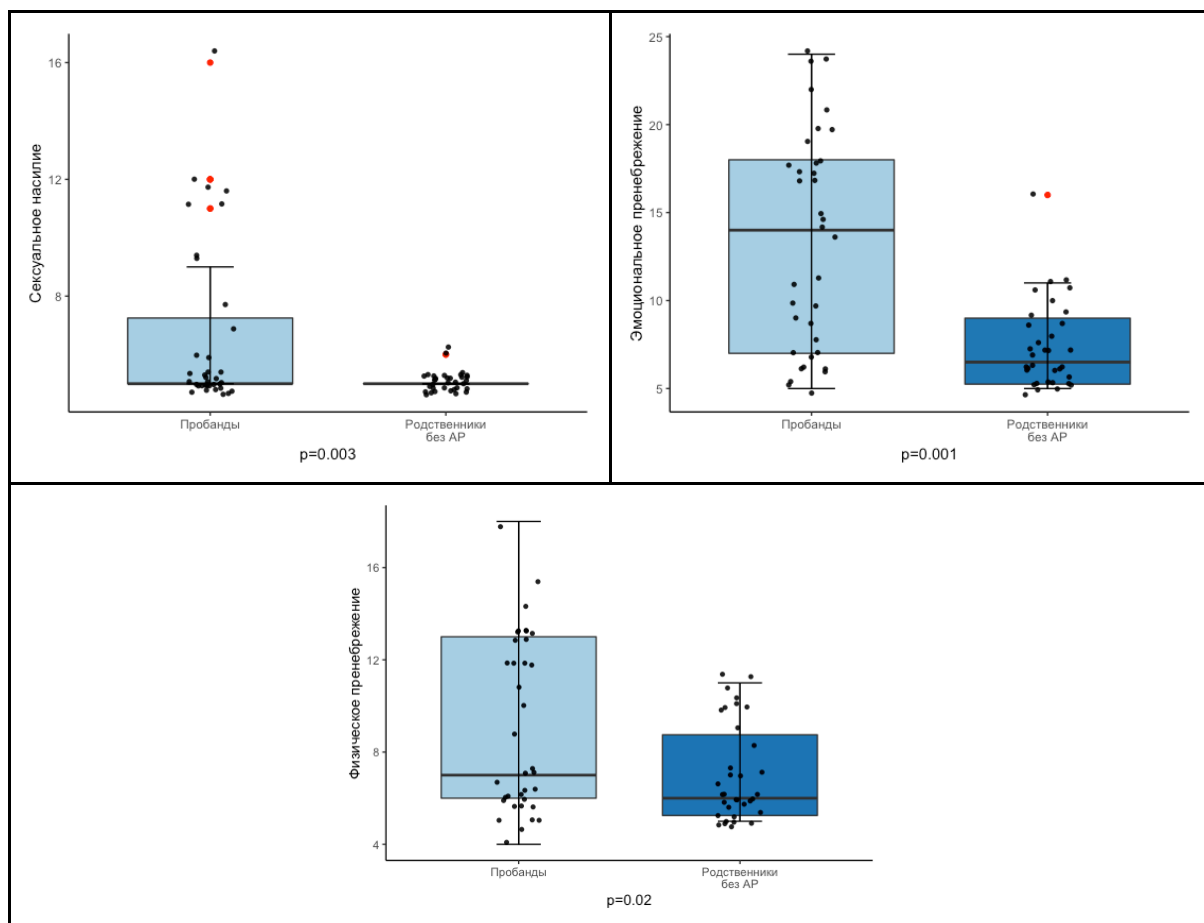
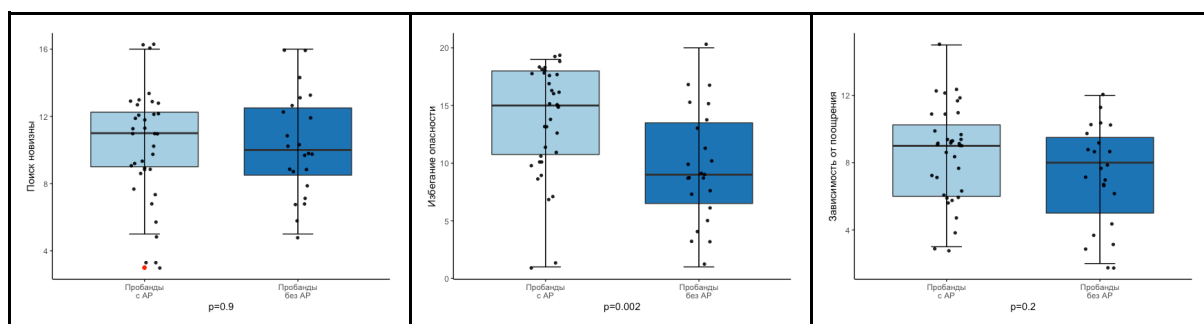


Рисунок 18 – Различия по средним баллам Опросника детских травм (СТQ) у пробандов в сравнении с кровными родственниками без аффективных расстройств

На следующем этапе анализа сравнивались пробанды и родственники исследовательской группы и группы сравнения. Как видно из рисунка 19, пробанды с аффективными расстройствами имели значимо более высокий балл по дименсии избегания опасности ($p=0,002$) в сравнении с пробандами без аффективных расстройств (Таблица 11). Вместе с тем, родственники пробандов с аффективными расстройствами не имели статистически значимых различий с родственниками здоровых пробандов ($p>0,05$); отмечалась лишь тенденция к значимости к более низкому баллу по дименсии зависимости от поощрения ($p=0,07$).



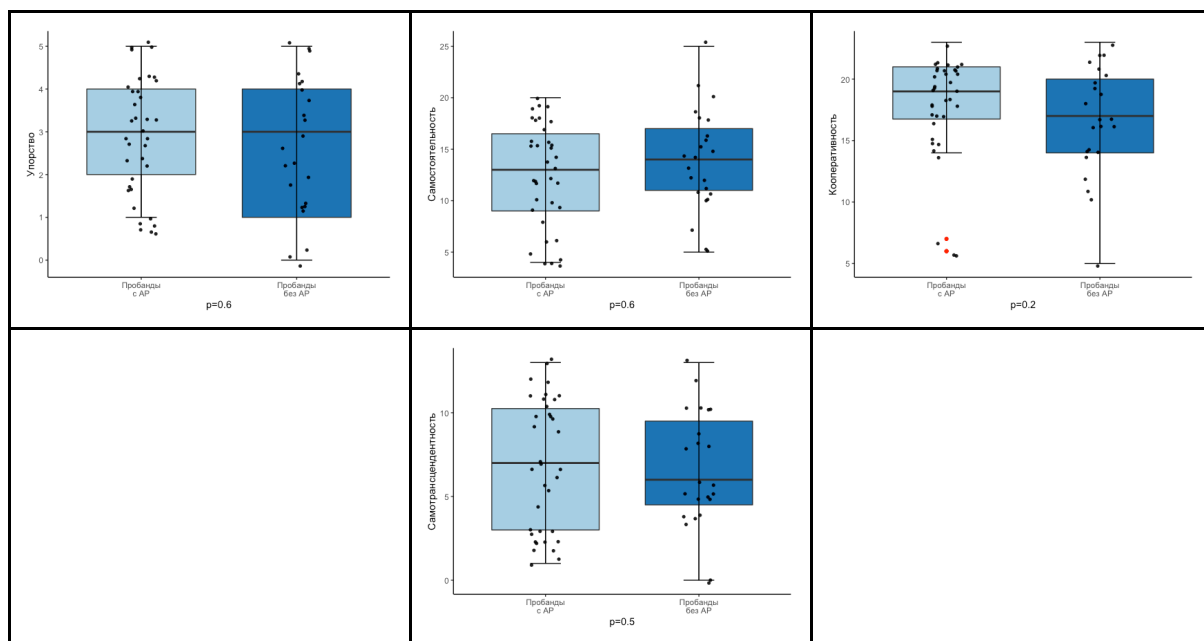
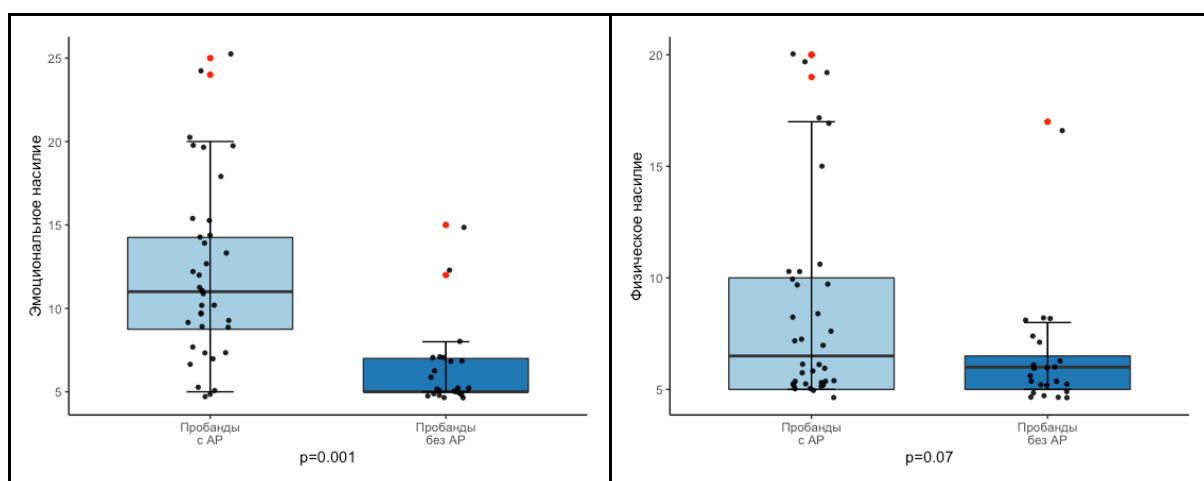


Рисунок 19 – Различия дименсий темперамента и характера (TCI-125) у пробандов с и без аффективных расстройств

Важные результаты касаются различий по опроснику СТQ (Рисунок 20): у пробандов с аффективными расстройствами отмечался статистически более высокий балл во всех доменах за исключением физического насилия (тенденция к значимости $p=0,07$) в сравнении со здоровыми пробандами (Таблица 11). У родственников пробандов с аффективными расстройствами отмечался более высокий балл по физическому пренебрежению в сравнении с родственниками здоровых пробандов ($p=0,03$).



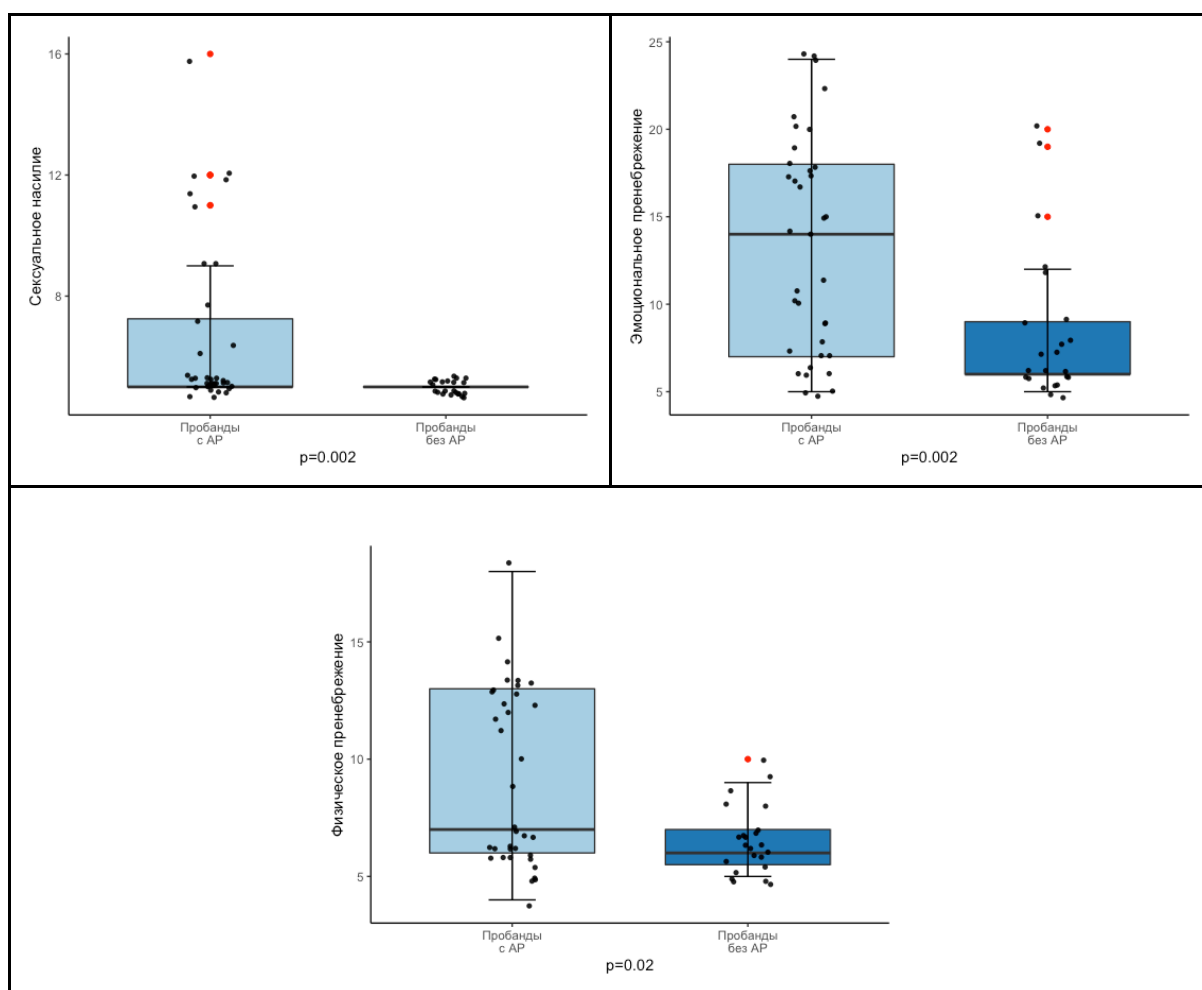


Рисунок 20 – Различия средних баллов Опросника детских травм (СТQ) у пробандов с и без аффективных расстройств

Регрессионный анализ в исследовательской группе выявил ассоциацию детских травм и определённых дименсий темперамента и характера. Были рассчитаны модели для каждой из 7 дименсий TCI-125, где в качестве предикторов выступали 5 доменов опросника СТQ, а пол и возраст вводились в качестве ковариат. Было выявлено, что эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по дименсии кооперативности ($p=0,04$, $\beta=-0,7$, ДИ 95% $[-0,8 - -0,2]$), а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по дименсии упорство ($p=0,012$, $\beta=0,8$, ДИ 95% $[0,06 - 0,4]$).

Таблица 11. Различия дименсий темперамента и характера (TCI-125), а также средних баллов Опросника детских травм (СТQ) у пробандов и кровных родственников исследовательской и контрольной групп.

Характеристики	Исследовательская группа (n=104)		Группа сравнения (n=76)*			
	Пробанды (n=36)	Родственники (n=68)	Пробанды (n=23)	p-value про. исслед.гр.	Родственники (n=56)	p-value род. исслед.гр.
Опросник Темперамента и характера (TCI-125)						
Поиск новизны	10,2 (3,4)	7,5 (4,4)	10,3 (2,9)	0,9	8,9 (3,7)	0,1
Избегание опасности	13,6 (4,7)	11,3 (4,9)	9,7 (4,9)	0,002	12,2 (4,9)	0,5
Зависимость от поощрения	8,6 (2,8)	7 (3,8)	7,2 (2,9)	0,2	8 (2,6)	<u>0,07</u>
Упорство	2,9 (1,3)	2,9 (0,9)	2,57 (13,8)	0,5	2,6 (1,6)	0,5
Самостоятельность	18 (33,5)	13,9 (6)	13,8 (5)	0,6	14,8 (5,6)	0,7
Кооперативность	17,7 (4,1)	17,2 (4,9)	16,6 (4,4)	0,2	17,7 (3,9)	0,8
Самотрансцендентность	6,9 (3,9)	5,5 (3,9)	6,5 (3,5)	0,7	6,2 (3,2)	0,3
Опросник детских травм (CTQ)						
Эмоциональное насилие	12 (5,3)	8,2 (4,5)	6,4 (2,4)	0,001	6,3 (1,8)	0,1
Физическое насилие	8,6 (4,7)	7,4 (3,2)	6,3 (2,5)	<u>0,07</u>	6 (2)	<u>0,08</u>
Сексуальное насилие	6,6 (2,9)	5,6 (1,6)	5 (0)	0,002	5,1 (0,2)	0,1
Эмоциональное пренебрежение	13,4 (6,4)	9,1 (4,5)	8,4 (4,4)	0,002	7,9 (3)	0,5
Физическое пренебрежение	9,1 (3,7)	7,9 (3,1)	6,6 (1,4)	0,02	6,1 (1,7)	0,02

Примечание к Таблице 11: различий между пробандами и родственниками контрольной группы нет ($p > 0,05$).

Особый интерес представляло сравнение здоровых родственников пробандов с аффективными расстройствами и здоровых родственников пробандов без аффективных расстройств (Таблица 13). Так, здоровые родственники пробандов с аффективными расстройствами имели статистически значимо более низкий балл по таким дименсиям, как «поиск новизны» ($p=0,001$), «избегание опасности» ($p=0,09$), «зависимость от поощрения» ($p=0,001$) и «самотрансцендентность» ($p=0,003$) в сравнении с родственниками пробандов без аффективных расстройств.

Для регрессионного анализа была построена модель, в которой для параметра наличия или отсутствия у здоровых родственников отягощённого семейного анамнеза по аффективным расстройствам в качестве предикторов вводились дименсии TCI-125, а также пол и возраст в качестве ковариат. Было выявлено, что более высокий балл по дименсии поиска новизны был

ассоциирован с отсутствием отягощённого семейного анамнеза по аффективным расстройствам у здоровых родственников ($p=0,03$, $\beta=0,8$, ДИ 95% [0,7 – 1,1]).

Таблица 12. Различия дименсий темперамента и характера (TCI-125) и средних баллов Опросника детских травм (СТQ) у здоровых родственников пробандов с аффективными расстройствами и здоровых родственников пробандов без аффективных расстройств.

	Здоровые родственники пробандов с АР (n=33)	Здоровые родственники пробандов без АР (n=49)	p-value
Опросник Темперамента и характера (TCI-125)			
Поиск новизны	5,2 (3,9)	8,9 (3,7)	<u>0,001</u>
Избегание опасности	10,2 (5,1)	12,5 (4,7)	<u>0,09</u>
Зависимость от поощрения	5,7 (3,2)	8,2 (2,6)	<u>0,001</u>
Упорство	3,1 (0,9)	2,5 (1,6)	0,1
Самостоятельность	14,4 (6,5)	14,5 (5,6)	0,8
Кооперативность	16,4 (6)	17,7 (4)	0,5
Самотрансцендентность	4,3 (3,8)	6,4 (3,1)	<u>0,003</u>
Опросник детских травм (СТQ)			
Эмоциональное насилие	5,9 (1,2)	6,4 (1,8)	0,5
Физическое насилие	5,9 (1,4)	6,1 (2,2)	0,8
Сексуальное насилие	5 (0,2)	5,1 (0,3)	0,4
Эмоциональное пренебрежение	7,4 (2,5)	7,8 (3)	0,5
Физическое пренебрежение	7 (2,1)	6,2 (1,7)	0,3

Таким образом, пробанды с аффективными расстройствами имеют значимые различия в дименсиях темперамента и характера в сравнении как с кровными родственниками, так и с пробандами без аффективных расстройств. Как у родственников, так и, в большей степени, самих пробандов выявляется отягощённый анамнез по разным видам насилия и пренебрежения в детстве. Обнаружено влияние детских травм на дименсии темперамента и характера: эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по дименсии кооперативности, а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по дименсии упорство. Низкий балл по дименсии поиска новизны у здоровых родственников ассоциирован с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам.

3.4 Способ прогнозирования риска развития аффективных расстройств на основе отягощённого семейного анамнеза и личностных характеристик

Методом логистической регрессии была рассчитана математическая модель прогноза риска развития аффективных расстройств на основе данных об отягощённом семейном анамнезе и личностных характеристик пробандов, оцененных по TCI-125. В результате построенной модели согласно критерию Хосмера-Лемешова ($p=0,663$, R-квадрат Найджелкерка= $0,575$) были выявлены 2 предиктора для прогнозирования развития аффективных расстройств: наличие отягощённого семейного анамнеза по РДР и БАР, а также количество баллов по дименсии «избегания опасности» TCI-125 (Таблица 13).

Таблица 13. Определение статистически значимых предикторов предсказательной модели.

Предиктор	В	Кэф. Вальда	<i>p</i> -value	Exp (В)
Отягощённый семейный анамнез АР	2,782	12,387	0,001	16,153
Избегание опасности (TCI-125)	0,221	8,385	0,004	1,247
Коэффициент	-3,424	9,309	0,002	0,033

На следующем этапе анализировался вклад каждого показателя в прогностическую модель методом ROC-анализа. На ROC-кривой (Рисунок 21) наглядно продемонстрирована точность прогнозируемых параметров, причем 95% доверительный интервал соответствует значениям площади под кривой (AUC), лежащих в диапазоне от 0,617 до 0,880 для факта отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами и от 0,594 до 0,865 для дименсии TCI-125 избегания опасности (Таблица 14).

Таблица 14. Оценка силы выбранных предикторов модели методом ROC-анализа.

Предиктор	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	<i>p</i> -value	95% ДИ
ОСА	0,73	0,069	0,003	0,594 – 0,865
ИО (TCI-125)	0,748	0,067	0,001	0,617 – 0,88

Примечание к таблице 14: ОСА - отягощённый семейный анамнез, ИО - избегание опасности.

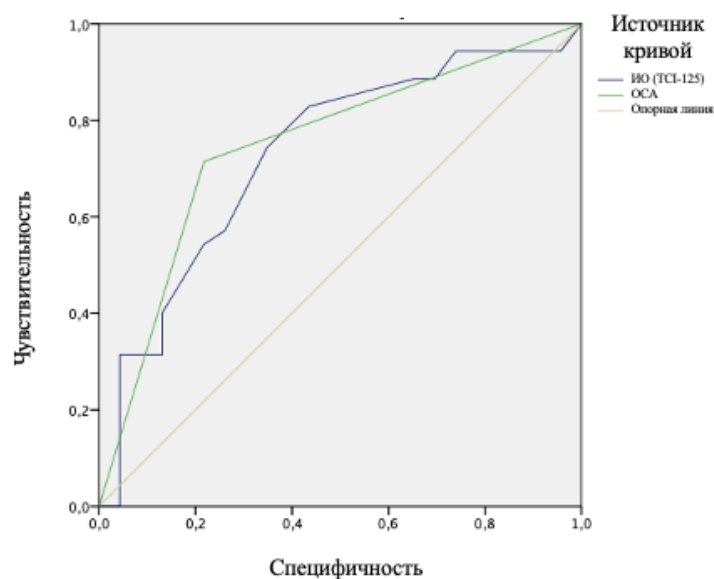


Рисунок 21 – ROC-кривые для оценки качества классификации определённых предикторов.

Таким образом, регрессионная модель прогнозирования риска развития аффективных расстройств имеет следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

p - вероятность развития аффективного расстройства;

e (основание натурального логарифма) = 2,718;

$z = -3,424 + 2,782 \cdot [\text{отягощённый семейный анамнез (0 - нет; 1 - да)}] + 0,211 \cdot [\text{избегание опасности (ТСИ-125)}]$.

При значении $P \geq 0,5$ предполагают развитие аффективного расстройства, при значении $p < 0,5$ – отсутствие развития аффективного расстройства. Чувствительность (доля истинно положительных случаев) и специфичность (доля истинно отрицательных случаев) разработанной модели составили 69,6% и 82,9% соответственно. Общий процент верно спрогнозированных результатов составил 77,6% (Таблица 15). Более специфичный диагностический тест лучше диагностирует истинно больных, что может быть важно в случае, когда гипердиагностика пациентов не желательна вследствие необходимости начать лечение или когда лечение пациента связано с серьезными побочными эффектами. Таким образом, данная модель может использоваться в клинической практике, в т.ч. в автоматизированном формате.

Таблица 15. Чувствительность и специфичность построенной модели.

Наблюдаемые случаи	Предсказанные случаи		
	Нет АР	Есть АР	Процент правильных
Нет АР	16 (TN)	7 (FP)	69,6
Есть АР	6 (FN)	29 (TP)	82,9
Общий процент			77,6

Примечание к Таблице 15: АР – аффективные расстройства; TP (true positive) – истинноположительный, TN (true negative) – истинноотрицательный; FP (false positive) – ложноположительный, FN (false negative) – ложноотрицательный.

3.5 Частота полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, среди пациентов с аффективными расстройствами, их кровных родственников в сравнении с группой здоровых лиц.

Для генотипирования были отобраны 64 участника исследовательской группы, из них 24 пробанда с диагнозами РДР 45,8% (n=11) и БАР 54,2% (n=13) и 40 их кровных родственников, из которых здоровых 50% (n=20), с РДР 27,5% (n=11) и с БАР 22,5% (n=9). В группу сравнения было включено 35 человек без истории психических расстройств. В конечном счёте полная выборка составила 99 человек. Отклонение частоты генотипов от равновесия Харди—Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . С целью выявления статистических различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного локуса в изучаемых подгруппах, а также сравнения по демографическим и клиническим характеристикам использовался критерий χ^2 Пирсона, а также двухсторонний точный критерий Фишера в случае анализа таблиц с малым числом наблюдений. При наличии множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Дополнительно вычислялся размер эффектов по критериям Cramer's V. Влияние аллелей полиморфного локуса на риск развития определённых клинических характеристик оценивалось при помощи бинарной логистической регрессии.

Как видно из описательных характеристик Таблицы 16, пробанды и кровные родственники значимо различались по текущему возрасту ($p=0,02$), но не различались по половому соотношению, длительности образования ($p>0,05$). Кроме того, при сравнении пробандов с родственниками с диагнозами РДР или БАР было выявлено, что у первых манифест аффективного расстройства происходит в более раннем возрасте ($p=0,03$). Других статистически значимых различий в пропорциях диагнозов или продолжительности самого длительного эпизода депрессии в группах пробандов и родственников с аффективными расстройствами

выявлено не было ($p>0,05$). Также не было получено статистически значимых различий характеристик пробандов и группы сравнения ($p>0,05$).

Таблица 16. Характеристика пробандов, их кровных родственников, в т.ч. при стратификации по наличию аффективного расстройства (АР), а также группы сравнения.

Характеристики		Пробанды (n=24)	Кровные родственники (n=40)			Группа сравнения (n=35)
			Всего	С АР (n=20)	Без АР (n=20)	
Пол (жен/муж)		17/7 (70,8%/29,2%)	23/17 (57,5%/42,5%)	14/6 (70%/30%)	9/11 (45%/55%)	21/14 (60%/40%)
Возраст (лет)		27,5 (10,3)	47,6 (16,6)*	44,7 (170*)	50,5 (16,1)*	26,2(4,3)
Образование (лет)		14,2 (2,9)	11,2 (5,1)	10,1 (4,6)	12,3 (3,2)	14,4 (3,8)
<i>Клинические характеристики</i>						
Диагноз	РДР	11 (45,8%)	—	11 (55%)	—	—
	БАР	13 (54,2%)		9 (45%)		
Возраст манифеста (лет)		20 (16 - 23)	—	23 (21,3 - 27,5)*	—	—
Продолжительность самого длительного эпизода депрессии (мес)		8 (5 - 12)	—	8,5 (6 - 12)	—	—
Продолжительность самого длительного эпизода гипо-/мании (мес)		1 (0,5 - 1,6)	—	1 (0,5 - 1,4)	—	—

Примечание к Таблице 16: при сравнении с группой пробандов: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; АР – аффективные расстройства; РДР – рекуррентное депрессивное расстройство; БАР – биполярное аффективное расстройство.

Частота встречаемости генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T и MTHFR 128A>C, а также метионин синтазы MTR 2756A>G и метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G в изучаемых группах представлена в Таблице 17. Распределение частот данных генетических полиморфизмов в изучаемых группах соответствовало уравнению Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Пробанды с аффективными расстройствами статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С (генотипов АС и СС) полиморфизма MTHFR 128A>C ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$; Cramer's V=0,3), а также минорного аллеля G (генотипов AG и GG) полиморфизма MTR 2756A>G ($\chi^2=9,4$, $p=0,002$; Cramer's V=0,4) в сравнении с группой здоровых лиц. Различий в

данных группах по носительству минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T ($\chi^2=1,7$, $p=0,2$; Cramer's V=0,2) и минорного аллеля G полиморфизма MTRR 66A>G ($\chi^2=0,4$, $p=0,5$; Cramer's V=0,08) выявлено не было.

При сравнении родственников пробандов с группой сравнения не было выявлено статистически значимых различий в носительстве минорных аллелей изучаемых полиморфизмов ($p>0,05$) (Таблица 17). Отсутствие статистической значимости отмечалась также при сравнении групп пробандов и их родственников ($p>0,05$). Вместе с тем, при сравнении генотипов пробандов с кровными родственниками было выявлена тенденция к статистической значимости ($\chi^2=6$, $p=0,05$; Cramer's V=0,3) к более частому носительству генотипа TT полиморфизма MTHFR 677C>T.

При стратификации кровных родственников пробандов по наличию ($n=20$) или отсутствию ($n=20$) аффективного расстройства (см. таблицу №18), было выявлено, что пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являются носителями минорного аллеля С полиморфизма MTHFR 128A>C ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$; Cramer's V=0,3) и минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$; Cramer's V=0,3). Также отмечалась тенденция к статистической значимости к более частому носительству минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$; Cramer's V=0,3).

Вместе с тем, при сравнении пробандов и родственников с аффективными расстройствами не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), также как и при сравнении здоровых родственников и группы сравнения ($p>0,05$). При этом у родственников с аффективными расстройствами отмечалась тенденция к значимости ($\chi^2=3$, $p=0,08$; Cramer's V=0,1) к большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма MTRR 66A>G, а также минорного аллеля G полиморфизма MTR2756 A>G ($\chi^2=3,4$, $p=0,06$; Cramer's V=0,2) в сравнении с группой здоровых лиц.

Для оценки влияния носительства минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T на клиническое течение аффективного расстройства была использована модель логистической регрессии. Согласно полученным результатам носительство минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T ассоциировано с более длительными депрессивными эпизодами ($p=0,01$, OR=1,3, ДИ 95% [1,06 – 1,53]), что косвенно может указывать на более высокую тяжесть течения аффективного расстройства (Рисунок 22). Вместе с тем, отсутствовала статистически значимая ассоциация полиморфизмов, связанных с ОУМ, с возрастом манифеста аффективного расстройства и с длительностью гипо- /маниакальных эпизодов ($p>0,05$).

Таблице 17. Частота встречаемости генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов MTHFR, MTR и MTRR среди пациентов с аффективными расстройствами и их кровных родственников, а также в группе сравнения.

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Пробанды (n=24)		Родственники (n=40)		χ^2/P -value	Cramer's V	Группа сравнения (n=35)		vs пробанд		vs родственники	
		Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%	χ^2/P -value	Cramer's V	χ^2/P -value	Cramer's V
MTHFRC677T	CC	11	45,8	24	60	6/0,05*	0,3	22	62,9	3,9/0,1	0,2	0,09/0,9	0,3
	CT	8	33,3	15	37,5			12	34,3				
	TT	5*	20,8	1*	2,5			1	2,9				
	Т в гомо- и гетерозиготных формах	13	54,2	16	40	1,2/0,3	0,1	13	37,1	1,7/0,2	0,2	0,06/0,8	0,02
	С в гомозиготной форме	11	45,8	24	60			22	62,9				
MTHFRA1298C	AA	6	25	19	47,5	3,2/0,2	0,2	18	51,4	4,9/0,084	0,3	1,4/0,5	0,1
	AC	15	62,5	18	45			12	34,3				
	CC	3	12,5	3	7,5			14	14,3				
	С в гомо- и гетерозиготных формах	18	75	21	52,5	3,2/0,07	0,2	17	48,6	4,1/0,04	0,3	0,1/0,7	0,04
	А в гомозиготной форме	6	25	19	47,5			18	51,4				
MTRA2756G	AA	6*	25	19	47,5	3,7/0,2	0,2	23*	65,7	11,6/0,003*	0,4	3,6/0,2	0,2
	AG	15*	62,5	19	47,5			12*	34,3				
	GG	3*	12,5	2	5			0*	0				

	Г в гомо- и гетерозиготных формах	18	75	21	52,5	3,2/0,07	0,2	23	65,7	9,4/0,002	0,4	2,5/0,1	0,2
	А в гомозиготной форме	6	25	19	47,5			12	34,3				
MTRRA66G	AA	7	29,2	10	25	2,9/0,3	0,2	13	37,1	5,7/0,057	0,3	2,7/0,3	0,2
	AG	7	29,2	20	50			18	51,4				
	GG	10	41,7	10	25			4	11,4				
	Г в гомо- и гетерозиготных формах	17	70,8	30	75	0,1/0,7	0,04	22	62,9	0,4/0,5	0,08	1,2/0,3	0,1
	А в гомозиготной форме	7	29,2	10	25			13	37,1				

Таблица №18. Распространённость генетических полиморфизмов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с ОУМ, среди пациентов с аффективными расстройствами (АР) и их кровных родственников в зависимости от наличия или отсутствия аффективного расстройства.

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Пробанды (n=24)		Родственники здоровые (n=20)*		χ^2/P -value	Cramer's V	Родственники с АР (n=20)**		χ^2/P -value	Cramer's V
		Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%		
MTHFRC677T	CC	11	45,8	15		4,3/0,1	0,3	9		5,4/0,07	0,4
	CT	8	33,3	4				11			
	TT	5	20,8	1				0			
	Т в гомо- и гетерозиготных формах	11	45,8	5	25	3,8/0,05	0,3	11	55	0,003/0,9	0,008

	С в гомозиготной форме	13	54,2	15	75			9	45		
MTHFRA1298C	АА	6	25	11		4,3/0,1	0,3	8		1,6/0,4	0,2
	АС	15	62,5	7				11			
	СС	3	12,5	2				1			
	С в гомо- и гетерозиготных формах	18	75	9	45	4,1/0,04	0,3	12	60	1,1/0,3	0,3
	А в гомозиготной форме	6	25	11	55			8	40		
MTRA2756G	АА	6	25	11		4,3/0,1	0,3	8		1,5/0,4	0,2
	АG	15	62,5	8				11			
	GG	3	12,5	1				1			
	G в гомо- и гетерозиготных формах	18	75	9	45	4,1/0,04	0,3	12	60	1,1/0,3	0,1
	А в гомозиготной форме	6	25	11	55			8	40		
MTRRA66G	АА	7	29,2	7		0,6/0,7	0,1	3		5,6/0,06	0,4
	АG	7	29,2	7				13			
	GG	10	41,7	6				4			
	G в гомо- и гетерозиготных формах	17	70,8	13	65	0,1/0,6	0,06	17	85	1,3/0,3	0,2
	А в гомозиготной форме	7	29,2	7	35			3	15		

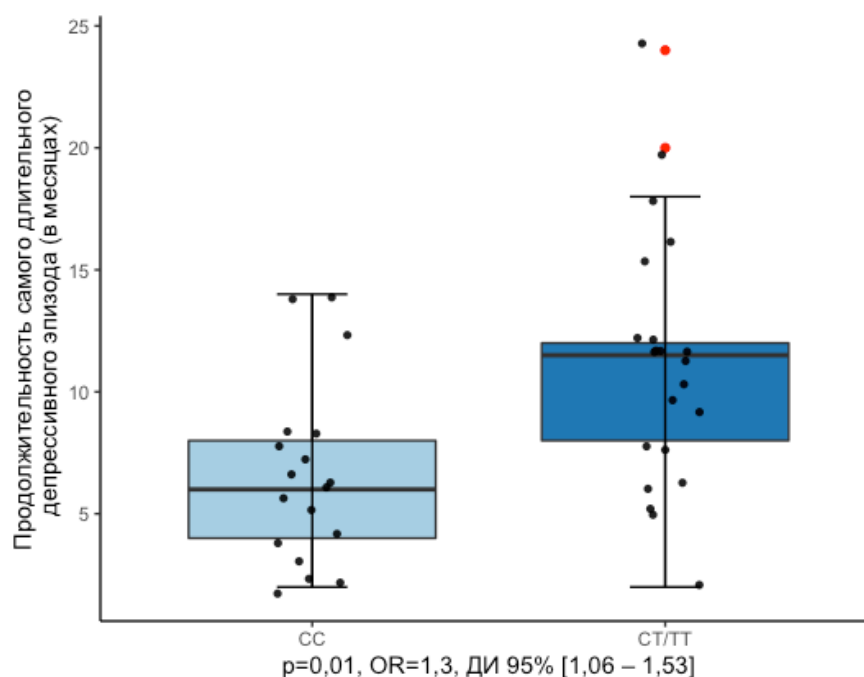


Рисунок 22 – Продолжительность самого длительного депрессивного эпизода в зависимости от носительства минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T

При анализе семейного анамнеза по соматическим заболеваниям у пробандов (n=24) согласно точному критерию Фишера была выявлена большая частота встречаемости минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T при отягощённом семейном анамнезе деменцией (n=12; p=0,012) и ОНМК (n=12; p=0,012). Не было выявлено статистически значимых различий в носительстве анализируемых аллелей полиморфизмов, связанных с одноуглеродным метаболизмом, при отягощённом семейном анамнезе ССЗ и эндокринологическими заболеваниями у пробандов (p>0,05). Однако из-за небольшого количества участников подгрупп данные результаты требуют дальнейшего уточнения.

Носительство минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T у родственников пробандов с аффективными расстройствами (n=40) ассоциировано с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (p=0,007, OR=5,2, ДИ 95% [1,6 – 17,2]). Для самих пробандов с аффективными расстройствами подобной ассоциации обнаружено не было (p>0,05), что в т.ч. можно объяснить более молодым возрастом и сложным фенотипом сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда).

Таким образом, пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма

метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма метионин синтазы MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц. При этом, несмотря на то, что минорный аллель T полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T не встречался статистически чаще у пробандов, в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, отражающими более тяжёлое течение основного расстройства. Кроме того, у пробандов была выявлена большая частота встречаемости данного аллеля при наличии отягощённого семейного анамнеза деменцией и ОНМК, а у их родственников он был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ. Пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являются носителями минорного аллеля T полиморфизма MTHFR 677C>T, минорного аллеля C полиморфизма MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G. При этом у родственников с аффективными расстройствами отмечалась тенденция к значимости к большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G, а также минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было продемонстрировано, что аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР)), демонстрируют высокий уровень агрегации в семьях. На I этапе работы для выявления отягощённого семейного анамнеза у пациентов с депрессивными расстройствами (ДЭ/РДР) использовался метод “семейной истории”, базирующийся на самоотчётах пациентов. При таком подходе у 30,2% пациентов с депрессивными расстройствами отмечался отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами. На следующих этапах данной работы использовался метод “семейного исследования”, базирующейся на проведении полуструктурированного интервью MINI с родственниками для выявления или исключения у них аффективных расстройств. При таком подходе у 69,8 % пациентов с РДР и 75% пациентов с БАР выявлялся отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами. Полученные результаты демонстрируют влияние методологического подхода в дизайне исследования на оценку агрегации аффективных расстройств в семьях: метод “семейной истории” менее чувствителен, чем метод “семейного исследования”. Это связано с тем, что метод “семейной истории” является более субъективным и может занижать распространенность психических расстройств в семьях (Smoller J.W. et al, 2003). Кроме того, даже при возможности исследовать целые семьи на предмет наличия аффективных расстройств, препятствовать сбору качественных данных может факт отсутствия одного из родственников первой степени родства, в особенности - родителей

(вследствие неустановленного отцовства, развода, смерти и др.). Нередко по отчётам одного из родителей или самого пробанда у недоступного родственника могли отмечаться различные поведенческие нарушения (импульсивное поведение, беспричинная агрессивность, домашнее насилие, частое потребление алкоголя, промискуитет и др.) или косвенные признаки расстройств настроения (длительные периоды подавленности, пониженной активности, слабости и др.). Это также подтверждается данными о более высокой частоте разводов у пациентов с аффективными расстройствами (Gutiérrez-Rojas L. et al., 2020). По этой причине у пробанда с аффективным расстройством и одним доступным здоровым родителем невозможно достоверно установить отсутствие отягощённого семейного анамнеза. Вследствие этого мы использовали более строгие критерии включения: для пробандов с аффективными расстройствами (исследовательская группа) необходимо было включить хотя бы одного поражённого родителя или обязательно двух родителей, если они были психически здоровыми, чтобы действительно подтвердить отсутствие отягощённого семейного анамнеза (см. главу 3). Для пробандов без аффективных расстройств (группа сравнения) необходимо было включить двух родителей. Данные методологические особенности безусловно повлияли на полученные результаты.

В зарубежных работах также не имеется единого “золотого стандарта” в методологии семейных исследований. В исследовании Puig-Antich J. et al (1989) отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами у пациентов с ДЭ/РДР выявлялся в 60,1% случаев, у пациентов с БАП - в 64,5% случаев. В проспективном 30-летнем исследовании семей с родственниками, имеющими диагноз РДР, выявляемость отягощённого семейного анамнеза составила 67,6% (Weissman M.M. et al., 2005). В исследовании STAR*D у пациентов с ДЭ/РДР отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами выявлялся в 55,6% случаев (Nierenberg A.A. et al., 2007). В выборке афроамериканских и европейских женщин с ДЭ/РДР выявляемость отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами составила 34,3% (Colvin A. et al., 2017). В другом более раннем американском исследовании - 43,7% (Andreasen N.C. et al., 1987). В исследовании Klein D.N., Lewinsohn P.M. et al, (2001) отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами выявлялся у пациентов с ДЭ/РДР лишь в 26,1% случаев. В целом, выявляемость отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами у пациентов с БАП значительно выше, чем у пациентов с РДР (Smoller J.W. et al., 2003), и составляла в разных исследованиях от 25% до 86% (Johnson G.F. et al., 1976; Gershon E.S. et al., 1982; Rasic D. et al., 2014), а выявляемость аффективных расстройств у детей пациентов с БАП по разным оценкам составляла от 5 до 67% (DelBello M.P. et al., 2001; Birmaher B. et al., 2013; Diler R.S. et al., 2017). Столь большой разброс, вероятно, также может быть связан с возрастом обследуемых.

Близнецовые исследования демонстрируют более воспроизводимые результаты. Так, в выборке шведских дизиготных и монозиготных близнецов уровень конкордантности ДЭ/РДР возрастал от 24,5% до 39,3% соответственно (Kendler K.S. et al., 2005). В выборке британских дизиготных и монозиготных близнецов уровень конкордантности ДЭ/РДР возрастал у мужчин и женщин, соответственно, от 15% и 22% до 46% у обоих полов (McGuffin P. Et al., 1996). Для БАР конкордантность составляла, по данным мета-анализа, 29% для дизиготных близнецов и 78% для монозиготных (Tsuang M.T. et al., 2001). Приведённые результаты, с одной стороны, демонстрируют высокий вклад генетических факторов в развитие аффективных расстройств в популяции. С другой стороны, ещё раз указывают на семейную природу данных патологий.

Исследования риска развития аффективных расстройств у лиц сотягощённым семейным анамнезом РДР или БАР, помимо методологических особенностей, обладали также особенностями в выборе метода статистической обработки данных. Например, анализ риска в семейных исследованиях проводился с расчётом разных статистических методов: отношения шансов (odds ratio, OR), относительного риска (relative risk, RR) или риска возникновения болезни в течение жизни (morbid risk, MR). При этом, несмотря на некоторые особенности трактовки результатов оценки риска разными статистическими методами, в целом семейные исследования выявили отчётливую тенденцию к агрегации аффективных расстройств среди кровных родственников пробандов (Stapp E.K. et al., 2020). Так, риск (OR/RR) отягощённого семейного анамнеза, в сравнении со здоровым контролем, у лиц с РДР составлял 1,5 - 6 (в нашем исследовании - 6,3), а для лиц с БАР - 1,2 - 19,1 (в нашем исследовании - 28,8) (Mortensen P.B. et al., 2003; Smoller J.W. et al., 2003; Weissman M.M. et al., 2005; Stapp E.K. et al., 2020) (см. главу 3.2). При этом результатов о том, что у лиц с РДР или БАР риск отягощённого семейного анамнеза значимо не отличался от лиц без аффективных расстройств не выявлено.

Другой важный параметр, оценивающий семейную агрегацию - семейный риск рецидива (FRR, familial recurrence risk), описывающий повышенный риск развития заболевания у пробандов, у которых по крайней мере один из родителей страдает данным заболеванием. FRR определяется как доля пораженных пар родителей и пробандов среди всех пар родителей и пробандов выборки в сравнении с распространенностью заболевания в нормальной популяции. В систематическом обзоре Craddock N. et al. (1999) FRR для БАР составил от 2 до 18. В шведском популяционном исследовании FRR для БАР составил 6,4 (Lichtenstein P. et al., 2014). Для РДР оценка FRR ожидаемо ниже и составляет 2,2 (Smoller J.W. et al., 2003). Результаты нашего исследования повторяют динамику FRR для РДР (3) и БАР (23), вместе с тем, имеют более высокие показатели риска, что, скорее всего, связано с особенностями методологии.

Особенностью нашего исследования является оценка не только семейной отягощенности аффективными расстройствами, но и оценку соматических расстройств у пробандов и их

родственником. Такой анализ мы посчитали важным, основываясь на гипотезе кластерной генетической коморбидности, которая связывает депрессию с широким кругом мультифакториальных соматических расстройств (Рукавишников Г.В., и др., 2019). Несмотря на высокую распространённость ССЗ, эндокринологических и неврологических заболеваний среди пациентов с аффективными расстройствами (Bennett S. et al., 2014; Goldstein B.I. et al., 2020), в научных репозиториях отмечается незначительное количество исследований, изучающих частоту соматических заболеваний у кровных родственников пробандов с аффективными расстройствами. В нашем исследовании было продемонстрировано, что диагноз аффективного расстройства у пробандов является фактором риска наличия у их кровных родственников сердечно-сосудистых (ССЗ) и эндокринологических заболеваний, а также инсультов любого типа и синдрома деменции (см. главу 3.2). В зарубежной литературе также ранее сообщалось о более высоких рисках сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с отягощённым семейным анамнезом по БАП (Toma S. et al., 2019), а также у их родственников первой степени родства без симптомов данного расстройства (Coello K. et al., 2018). Также имеются данные о повышенной частоте выявляемости сахарного диабета и гиперлипидемии среди кровных родственников пробандов с аффективными расстройствами (Mothi S.S. et al., 2015; Chouinard V.A. et al., 2019). В нидерландском исследовании удалось выявить пониженный уровень липопротеинов высокой плотности у родственников пробандов с БАП (Sobczak S. et al., 2004). Вместе с тем, в другом датском исследовании удалось выявить повышенную частоту метаболического синдрома и инсулинорезистентности только у пробандов с БАП, но не у их родственников без истории аффективных расстройств (Coello K. et al., 2019). Кроме того, было найдено несколько исследований, свидетельствующих об ассоциации наличия аффективного расстройства и отягощённого семейного анамнеза синдромом деменции (Fahim S., et al. 1999; Heun R. et al., 2001).

Если в первых семейных исследованиях в основном фокусировались на количественной оценке риска развития аффективных расстройств в зависимости от отягощённого семейного анамнеза, то в более современных работах учёные стали изучать клинические особенности “семейных” форм РДР и БАП (Касьянов Е.Д. и др., 2018).

Наиболее изученной клинической особенностью в семейных исследованиях является ранний манифест (Sullivan P.F. et al., 2000). Однако существуют две критические концептуальные трудности. Во-первых, категория раннего манифеста не имеет унифицированного определения, поэтому сравнение ранее полученных результатов является проблемным. Во-вторых, изучаемые выборки пациентов с являются очень разнородными по возрастному составу. В нашем исследовании значимые результаты по раннему манифесту были выявлены только для женщин с ДЭ/РДР и отягощённым семейным анамнезом, что пока не было описано в других литературных

источниках. Хотя имеются данные о том, что женщины в целом чаще мужчин имеют отягощённость аффективными расстройствами (Nierenberg A.A. et al., 2007; Fang G. et al., 2019). В целом, исследования, посвященные изучению потомства родителей с РДР, продемонстрировали, что дети с высоким семейным риском данного расстройства имеют более ранний возраст манифеста по сравнению с детьми с РДР без отягощённого семейного анамнеза (Kaufman J. et al., 2001). И наоборот, родители с ранним манифестом РДР чаще имеют детей с данным расстройством по сравнению с родителями с более поздним манифестом аффективного расстройства (Klein D.N. et al., 2003). Среди других рассмотренных нами результатов исследований, были те, которые предсказывали семейную агрегацию РДР по её раннему манифесту (Stancer H.C. et al., 1987; Lyons M.J. et al., 1998), а также и те, которые не находили подобной ассоциации (McGuffin P. et al., 1987; McGuffin P. et al., 1996; Kendler K.S. et al., 1999). Несмотря на то, что влияние отягощённого семейного анамнеза и пола на повышенное количество попыток суицида и повышенное количество эпизодов депрессии у пациентов, в особенности у мужчин, имело в нашем исследовании лишь тенденцию к значимости, данные клинические признаки у пациентов с отягощённым семейным анамнезом были выявлены также в других работах (Weissman M.M. et al., 2016; Hawton K. et al., 2013). Причём, высокий уровень рекуррентности депрессии в одном из систематических обзоров назывался главным проявлением, указывающим на наличие отягощённого семейного анамнеза у лиц с депрессией (Sullivan P.F. et al., 2000).

Как было неоднократно показано в других исследованиях, различные тревожные расстройства, в первую очередь генерализованное тревожное расстройство (ГТР), имеют повышенную распространённость у пациентов с РДР и отягощённым семейным анамнезом аффективными расстройствами (Klein D.N. et al., 2003; Nierenberg A.A. et al., 2007). Эти данные также согласуются с нашими результатами, показавшими подобную картину с более высокой распространённостью ГТР у пациентов с отягощённым семейным анамнезом. Причём, в отличие от женщин, у пациентов мужского пола с отягощённым семейным анамнезом распространённость ГТР была выше, чем у пациентов мужского пола без отягощённым семейным анамнезом.

Кроме того, в данном исследовании было продемонстрировано, что более ранний манифест РДР ассоциирован с её определёнными клиническими характеристиками, такими как гиперсомния и пониженное либидо, коморбидным ОКР, а также с более длительными депрессивными состояниями.

Как отмечалось выше, работы, посвящённые изучению раннего манифеста РДР, методологически крайне гетерогенны. Вместе с тем, результаты нашего исследования касательно гиперсомнии были показаны ранее (Park J.E. et al., 2015; Xiao L. et al., 2020). Однако, в доступных

нам научных публикациях не было продемонстрировано ассоциации пониженного либидо и раннего манифеста.

Такие хорошо изученные нейровегетативные симптомы, как гиперсомния и пониженное либидо, являются наиболее важными с практической точки зрения (Badini I. et al., 2020). Так, атипичные нейровегетативные симптомы РДР (повышенный аппетит и гиперсомния) в большей степени ассоциированы с БАР (Bowden C.L., 2005), а также различными компонентами метаболического синдрома, сердечно-сосудистыми и воспалительными заболеваниями (Badini I. et al., 2020). Подобное сочетание атипичных нейровегетативных симптомов и раннего манифеста может указывать на континуальную модель аффективных расстройств и относить пациентов с данными клиническими характеристиками к группе высокого риска развития БАР (Bowden C.L., 2005; Касьянов Е.Д. и др., 2020). Однако, наличие атипичных симптомов в структуре депрессивных эпизодов не всегда является фактором риска развития расстройств биполярного спектра (Pfennig A. et al., 2016).

Другое важное наблюдение заключалось в том, что ранний манифест депрессивного расстройства ассоциировался с сопутствующим ОКР. Данные результаты согласуются с эпидемиологическими исследованиями ОКР, где была показана его высокая коморбидность с РДР (до 50,5% в течение жизни), а также типичное начало в позднем подростковом возрасте (Brakoulias V. et al., 2017). При этом дети мужского пола составляли почти 2/3 случаев ОКР детского возраста, которое развивалось, обычно, до 15 лет, в то время как женщины преобладали в группах с более поздним развитием ОКР (Krebs G. Et al., 2015).

Другая значимая клиническая находка исследования - влияние раннего манифеста на максимальную продолжительность депрессивного эпизода - также была ранее продемонстрирована в научных работах (McGuffin P. et al., 1996). Увеличение продолжительности депрессивного эпизода является косвенным показателем, отражающим более высокую тяжесть течения депрессии и более низкую эффективность её терапии (Ustün T.B. et al., 2002). Учитывая тот факт, что ранний манифест может являться клиническим признаком генетического влияния на развитие РДР, то его связь с более плохим прогнозом касательно тяжести заболевания может опять же указывать на наличие определённого подтипа аффективного расстройства, в большей степени связанного с генетическими факторами (Касьянов Е.Д. и др., 2018).

Как уже отмечалось ранее, феномен семейной агрегации аффективных расстройств обусловлен не только генетическими факторами, но и внешнесредовыми, среди которых важное значение имеют психотравмирующие события раннего возраста, а также особенности семейной обстановки в целом. В опубликованных ранее исследованиях имеются доказательства связи

между стрессовыми жизненными событиями и развитием аффективных расстройств у пациентов с РДР и БАР (Kemner S.M. et al., 2015; Dannehl K. et al., 2017; Koenders M.A. et al., 2020). Имеются убедительные доказательства негативного влияния детских психотравм (физического, эмоционального и сексуального насилия) на развитие психопатологии (Norman R.E. et al., 2012; McLaughlin K. A. et al., 2012; Hovens J. G. F. M. et al., 2015). Данные выводы подтверждаются также результатами нашего исследования (см. главу 3.3): как у родственников, так и, в большей степени, самих пробандов имеется отягощённый анамнез по разным видам насилия (в т.ч. сексуального) и пренебрежения в детстве.

Однако несмотря на то, что РДР и БАР агрегируются в семьях, а дети родителей с аффективными расстройствами нередко растут в сложной обстановке, обусловленной заболеванием близкого родственника, на сегодняшний день лишь в нескольких исследованиях изучался детский психотравмирующий опыт у потомков пациентов с аффективными расстройствами (Koenders M.A. et al., 2020). В опубликованных работах было продемонстрировано, что потомство пациентов с БАР имеет более высокий уровень травматического опыта, чем контрольная группа (Goldstein B.I. et al., 2010; Schreuder M.M. et al., 2016). Однако ни в одном из этих исследований психотравмирующий опыт не изучался в связи с развитием аффективного расстройства или семейной обстановкой. Хотя установлено, что семьи с аффективными расстройствами демонстрируют более высокий уровень конфликтов, меньшую сплоченность и организованность по сравнению с контрольными семьями (Freed R.D. et al., 2015; Shalev A. et al., 2018). По данным Goldstein T.R., et al. (2011) подобные конфликты и враждебность внутри семьи в совокупности с сексуальным насилием связаны с высоким риском суицидальных мыслей у потомства родителей с аффективными расстройствами. С другой стороны, можно предположить, что высокие показатели наличия психотравмирующего опыта у пробандов с отягощённым семейным анамнезом, особенно по результатам психометрических инструментов, опосредуются повышенной сенситивностью испытуемых к различным социальным стрессорам (Kupferberg A., et al. 2016), что, в свою очередь, при ретроспективной оценке детского опыта, могло привести к искажению и завышению значимости тех или иных событий.

Важное значение в реагировании человека на раздражители внешней среды, а также в развитии психических расстройств играет также личность человека, в особенности её главное составляющее – темперамент (Разумникова О.М., 2005). Темперамент определяется как наследственное биологически обусловленное ядро личности, которое остается стабильным на протяжении всей жизни и определяет базовый уровень реактивности, настроения и энергетического потенциала человека (Azorin J.M. et al., 2012). При этом некоторые черты темперамента, предрасполагающие к развитию аффективных расстройств, наблюдается в семьях пациентов с РДР или БАР (Fountoulakis K.N. et al., 2016).

В нашем исследовании использовался Опросник Клонингера для оценки темперамента и характера (TCI-125) (Cloninger C.R., 1993). Данный опросник базируется на психобиологической модели личности, где темперамент описывает наследственную предрасположенность к основным типам реакций на стимулы и, как считается, опосредуется функционированием моноаминовых нейромедиаторов в головном мозге, в то время как характер отражает когнитивные процессы и Я-концепцию, которые развиваются в течение жизни (Teraishi T. et al., 2014).

Результаты выявили (см. главу 3.3), что пробанды с аффективными расстройствами, в сравнении со здоровыми пробандами, имели более высокие баллы по дименсии избегание опасности, а, в сравнении со здоровыми родственниками, имели статистически значимо более высокие баллы по таким дименсиям, как поиск новизны, избегание опасности и зависимость от поощрения. Кроме того, при сравнении здоровых родственников пробандов с аффективными расстройствами и здоровых родственников пробандов без аффективных расстройств было выявлено, что более высокий балл по дименсии поиска новизны был ассоциирован с отсутствиемотягощённого семейного анамнеза.

Согласно Cloninger C.R. (1993), базисная трактовка полученных результатов имеет следующий вид: более высокий балл по дименсии поиска новизны выявляет более выраженную тенденцию к активной реакции на новый стимул в целях получения вознаграждения или избежания фрустрации; дименсия избегания опасности концептуализируется как склонность к торможению реакции на негативный стимул, приводящая к тревожным переживаниям, чувству неопределённости и социофобическим явлениям; дименсия зависимости от поощрения определяет выраженность положительного подкрепления и просоциального поведения.

Семейные исследования в целом демонстрируют сходный паттерн с нашими результатами по таким основным дименсиям темперамента, как избегание опасности, поиск новизны и, реже, зависимость от поощрения (Evans L. et al., 2005; Harley J.A. et al., 2011; Greenwood T.A. et al., 2013; Zaninotto L. et al., 2016). Помимо этого, имеются данные о влиянии показателей темперамента на клинические характеристики аффективных расстройств. Так, в исследовании Balestri M., et al. (2019) более высокие показатели по дименсии избегания опасности были ассоциированы с отсутствием ответа на терапию у пациентов с РДР, а в японском исследовании (Teraishi T. et al., 2014) с рекуррентностью.

Вместе с тем, в исследовании Greenwood T.A., et al. (2013) при сравнении здоровых родственников пробандов с аффективными расстройствами и здоровых родственников пробандов без аффективных расстройств отмечались значимые различия только в дименсии избегания опасности, тогда как в нашем исследовании для данной дименсии имелась лишь тенденция к статистической значимости. При этом в исследовании Evans L., et al. (2005) в

подобных же подгруппах значимых различий не для одной из дименсий TCI-125 выявлено не было.

Ещё одно важное наблюдение нашего исследования заключалось в том, что пробанды с АР и отягощённым семейным анамнезом статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма метионин синтазы MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц. При этом, несмотря на то, что минорный аллель Т полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T не встречался статистически чаще у пробандов, в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, отражающими более тяжёлое течение основного расстройства.

Накопилось множество работ, продемонстрировавших важную роль нарушений одноуглеродного метаболизма (ОУМ) в развитии таких аффективных расстройств, как РДР или БАП (Wan L. et al., 2018). Однако большинство зарубежных исследований были сосредоточены именно на изучении полиморфизмов гена MTHFR, для которого открыто около 14 общих и редких вариантов (Liew S.C. et al., 2015). В целом, вклад в развитие РДР и БАП для MTHFR 128A>C (Reif A. et al., 2005; Zintzaras E. 2006; Kempisty B. et al., 2007; Peerbooms O.L. et al., 2011; Wan L. et al., 2018), а также MTHFR 677C>T (Zintzaras E. 2006; Kempisty B. et al., 2006; Chen Z. et al., 2009; Peerbooms O.L. et al., 2011; Wan L. et al., 2018) был подтвержден как в крупных оригинальных исследованиях в разных странах, так и в нескольких мета-анализах. Однако исследований с российской популяцией не было. Для полиморфизма MTR 2756A>G существует лишь несколько исследований на пациентах с аффективными расстройствами в выборках пациентов позднего возраста и женщины в период менопаузы (Słopien R. et al., 2008; Yang Y.H. et al., 2017; McGrane I. R. et al., 2018). Другой В12 витамин-ассоциированный полиморфизм MTRR 66A>G предсказывал ответ на антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при ДЭ/РДР в позднем возрасте в выборке белого населения США (Jamerson B.D. et al., 2013). Вместе с тем, в польском исследовании данный полиморфизм не был ассоциирован с БАП (как и MTHFR 128A>C и MTHFR 677C>T) (Permoda-Osip A. et al., 2014). Других исследований полиморфизма MTRR 66A>G на выборке пациентов с аффективными расстройствами выявлено не было.

Обнаружено только одно исследование с семейным дизайном, нацеленное на изучение роли генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением ОУМ, в развитии аффективных расстройств (для полиморфизмов MTR и MTRR исследования отсутствуют). В работе Ozbek Z., et al. (2008) не было выявлено значимых различий в носительстве полиморфизмов MTHFR 128A>C и MTHFR 677C>T среди пробандов с БАП, их кровных

родственников и здорового контроля. При этом у пробандов и родственников, кто являлся носителем минорных аллелей данных полиморфизмов MTHFR, был повышен уровень гомоцистеина и снижен уровень фолатов и витамина B12, что, в свою очередь, является фактором риска БАР.

Кроме того, в нашем исследовании у пробандов была выявлена большая частота встречаемости минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>Т при наличии отягощённого семейного анамнеза деменцией и ОНМК, а у их родственников он был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ, что также соотносится с результатами последних мета-анализов о роли полиморфизмов MTHFR 677C>Т в развитии данных заболеваний (Liew S.C., et al., 2015; Luo Z., et al., 2018; Wan L. et al., 2018).

Семейный характер аффективных расстройств и нарушений ОУМ, ассоциированных с полиморфизмами генов MTHFR, MTRR и MTR, наводит на рассуждения о поиске эндофенотипов - измеряемых, количественных специфических биомаркеров, коррелирующих с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов. Так, уровень генетического влияния на эндофенотипы выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу, чем гетерогенные клинические симптомы. С этих позиций, наиболее генетически детерминированными являются следующие ферменты: метилентетрагидрофолатредуктаза, кодируемая геном MTHFR, метионин синтаза редуктаза, кодируемая геном MTRR, и метионин синтаза, кодируемая геном MTR. Именно снижение функции данных ферментов вследствие полиморфизмов вышеописанных генов, приводит к нарушению ОУМ и, как следствие, повышению гомоцистеина (что может только усугубиться при воздействии экзогенных факторов).

Закономерным вопросом является возможность использования аугментационных методов у пациентов с аффективными расстройствами и выявленными полиморфизмами генов MTHFR, MTR и MTRR. Вместе с тем, стоит учитывать, что такой подход должен использоваться только после подтверждения биохимических отклонений в уровне гомоцистеина, фолатов и витамина B12 (Ozbek Z. et al., 2008). Сам выбор формы фолатов в целях терапии обсуждается в научной литературе, но на настоящий момент отсутствуют рекомендации, основанные на доказательных исследованиях. Метилфолат (5-MTHF, 5-метилтетрагидрофолат, метафолин) – является биологически активной формой фолатов, наиболее приближенной к фолатам натуральной пищи, которая легко проникает в ЦНС (в отличие от синтетической фолиевой кислоты и дигидрофолата пищи), не требует предварительной трансформации в печени с помощью фермента дигидрофолатредуктазы, сразу встраивается в цикл обмена фолатов и, кроме того, его дальнейший биохимический обмен (в частности, поставка метильных групп в цикл гомоцистеин-метионин) не зависит от фермента MTHFR, поэтому позволяет избежать проблем трансформации

у носителей генетического полиморфизма MTHFR 677C>T (Nelson J.C. 2012). Поэтому в большом количестве исследований влияния фолатов на настроение изучался именно метилфолат.

Далее приведён клинический случай семейной формы нарушений ОУМ и аффективных расстройств депрессивного спектра с анализом эффекта терапии метилфолатом.

Клинический случай

Мужчина 23-х лет обратился на консультацию с жалобами на чувство подавленности и усталости большую часть дня, невозможность испытать положительные эмоции, заторможенность, трудности с концентрацией внимания и мышлением. Наследственность отягощена депрессивным расстройством со стороны матери, родной брат матери также страдал депрессией и алкогольной зависимостью; дедушка по маминой линии, со слов, имел тревожное расстройство и сахарный диабет II типа, бабушка по маминой линии перенесла 2 инсульта; отцовская линия пациента известна плохо.

Во время беременности мать пациента имела заболевание, передающееся половым путём, перенесла гестоз в 1-м триместре. Во время родов отмечалась слабая родовая деятельность и асфиксия плода, было проведено кесарево сечение. После родов у пациента было выявлено повышенное внутричерепное давление и судорожная готовность.

Раннее развитие без патологии. Травмы детского и подросткового возраста отрицает. Окончил школу - учебные программы осваивал удовлетворительно. В университете не смог учиться из-за основного заболевания. На данный момент работает, вредности отсутствуют. Из хронических заболеваний имеет хр. гастрит, остеохондроз, головную боль напряжения. ПАВ не принимал.

В 10 лет появились симптомы социального тревожного расстройства, из-за чего пациент стал избегать людные места и незнакомые компании. В возрасте 16 лет впервые появились жалобы на депрессивное настроение и навязчивости (желания часто мыть руки после касания различных предметов). Получал терапию Фенибутом (аминофенилмасляная кислота (Aminophenylbutyric acid)) без положительного эффекта. С 17 лет начали мучить частые диффузные головные боли напряжения давящего характера. Лечение головных болей нестероидными противовоспалительными средствами не давали эффекта. При назначении неврологом флуоксетина в высшей суточной дозе (ВСД) 60 мг жалобы на подавленное настроение, навязчивости и головные боли успешно купировались.

Настоящее ухудшение началось 2 года назад в возрасте 21 года. Пациент получал терапию последовательно всеми* селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), а также

трициклическим антидепрессантом амитриптилином, ингибитором МАО пиразидолом, прегабалином, кветиапином и риспериδοном. Ответ на терапию всегда был частичный - оставались симптомы ангедонии и сниженного либидо. Наиболее выраженное улучшение было в период лечения венлафаксином в дозе 150 мг/сут. При этом при приёме антидепрессантов у пациента часто усиливалась ангедония, но улучшалось настроение в целом. В течение 2 лет не отмечалось периодов продолжительностью по крайней мере в 2 месяца, когда пациент не испытывал значимых проявлений депрессии и нехватки интереса.

К моменту консультации пациент терапии не принимал. В процессе обследования по MINI было диагностировано: Рекуррентное депрессивное расстройство, социальное тревожное расстройство и генерализованное тревожное расстройство. На момент осмотра с использованием шкалы MADRS - 39 баллов. Учитывая наличие положительной динамики на фоне лечения венлафаксином, данный препарат был назначен снова с целью повышения дозы до максимально переносимой и оценки эффективности в дальнейшем.

Мать пациента – женщина 53-х лет – также жаловалась на сниженное настроение, слабость, нарушения сна с ранними просыпаниями и снижение аппетита. Наследственность психопатологически отягощена (подробнее описано выше). Роды, раннее развитие без патологии. Из хронических заболеваний имеет гипертоническую болезнь, головные боли напряжения и В9-зависимую анемию в анамнезе.

Впервые жалобы на подавленное настроение появились в возрасте 16 лет, когда пациентка столкнулась с трудностями в отношениях с одноклассниками. В этом же возрасте была предпринята попытка суицида (приняла много таблеток). За медицинской помощью не обращалась. В течение жизни в дальнейшем неоднократно переносила депрессивные эпизоды меланхолической структуры длительностью до 6-8 месяцев. Принимала ранее флуоксетин в ВСД 40 мг в течение года без выраженной динамики. С течением времени отмечается тенденция к большей частоте депрессивных эпизодов и удлинению фаз.

Настоящее ухудшение 1,5 года назад. На момент консультации терапии не принимала. По MINI было диагностировано: Рекуррентное депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство. На момент осмотра MADRS - 33 балла. В течение опроса также было выявлено, что ранее при назначении неврологом инъекций витаминов группы В пациентка отмечала значительное улучшение своего состояния. В связи с этим пациентке и её сыну было предложено провести обследование для определения уровней витаминов В9, В12 и гомоцистеина в крови. У матери и сына была выявлена гипергомоцистеинемия (Таблица 18), также у сына была понижена концентрация фолатов плазмы. После генетического анализа были выявлены гетерозиготные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T и A1298C) и гетерозиготный вариант гена метионин синтазы редуктазы MTRR (A66G) (Таблица 18).

Таблица 18. Результаты анализов клинического случая.

№	Гомоцистеин мкмоль/л	Витамин В9 нмоль/л	Витамин В12 нмоль/л	MTHFR (C677T)	MTHFR (A1298C):	MTRR (A66G):	MTR (A2756G)
№1 мать	15,09 ↑	11.74	250	C/T	A/C	A/G	A/A
№2 сын	40.72 ↑	4.34 ↓	242	C/T	A/C	A/G	A/A

Учитывая результаты обследования, матери и сыну была назначена адъювантная терапия метилфолатом в дозе 400 и 800 мг соответственно. Также матери с антидепрессивной и противотревожной целью был назначен эсциталопрам в дозе 10 мг.

На момент назначения метилфолата сын принимал венлафаксин в дозе 225 мг/сут уже 3 недели - без клинически значимого улучшения. К 7-й неделе лечения (4 неделе приёма метилфолата) у пациента отмечалось значительное улучшение состояния (MADRS - 14 баллов), в т.ч. значительное уменьшение выраженности ангедонии. Через 1,5 месяца от начала приёма метилфолата уровень гомоцистеина 13,87 мкмоль/л (референсные значения 4.44-13.56 мкмоль/л), через 3 месяца 9,07 мкмоль/л. Психическое состояние стабильное, состояние ремиссии.

У матери ко 2-й неделе лечения эсциталопрамом и метилфолатом отмечалось уменьшение баллов по MADRS до 16, а к 4-й - до 4 баллов. Признаков инверсии аффекта и гипомании не обнаружено. Через 1,5 месяца от начала приёма метилфолата уровень гомоцистеина 7,53 мкмоль/л. Психическое состояние стабильное, состояние ремиссии.

Таким образом, в приведённом клиническом случае описана семейная форма нарушений ОУМ и аффективных расстройств депрессивного спектра. У пациента №1 при первом визите можно зафиксировать терапевтически резистентную депрессию (отсутствие ремиссии на два и более адекватных курса антидепрессивной терапии), которая в дальнейшем купировалась комбинированной терапией антидепрессанта и метилфолата, после чего у пациента впервые за долгое время наступило состояние ремиссии. Каких-либо ярких отличительных особенностей течения депрессии у представленных пациентов с коморбидными нарушениями ОУМ отметить нельзя. Депрессивное расстройство у пациентов имела типичную меланхолическую структуру с явлениями ангедонии и соматическими симптомами (пониженный аппетит и нарушения сна по типу ранних просыпаний).

Полученные результаты демонстрируют целесообразность обсуждения важных этических проблем в области психиатрической генетики. Риск заболевания, который обычно сообщается

членам семей, обращающихся за генетическим консультированием, является семейным риском - риском, который был оценен на основе эпидемиологических наблюдений передачи заболевания от родителей к ребенку. Крайне важно понимать, что при проведении семейного консультирования или беседы с родственниками пациента некорректно экстраполировать количественные данные риска развития аффективных расстройств, полученных в семейных и близнецовых исследованиях, на персональный риск развития психопатологии у детей пациента (в т.ч. планируемых), а также других его ближайших родственников (Smoller J.W. et al., 2003). В таких случаях рекомендуется указать на то, что отягощённый семейный анамнез по аффективным расстройствам не является отражением только генетического влияния и расценивается лишь как один из факторов риска РДР или БАР, который на текущий момент проблематично оценить персонально для каждого человека (Serretti A., 2017). Это связано с тем, что генетические тесты пока не могут использоваться в клинической практике для диагностики и прогнозирования риска развития аффективных расстройств (см. Обзор литературы в главе 1), т.к. не существует валидированных генетических панелей для оценки риска развития заболевания. Однако, создание таких панелей широко обсуждается. Это связано с тем, идентифицированы редкие генетические варианты (в первую очередь - вариации числа копий генов), которые, как правило, представляют собой факторы риска с очень высоким эффектом пенетрантности, достигающим 82% (Gershon E.S. et al., 2013). При этом лишь незначительное меньшинство пациентов с аффективными расстройствами имеют подобные генетически варианты, выявляемые доступными генетическими методами. Однако данные находки уже сейчас значительно меняет психиатрическое генетическое консультирование пациентов и их семей.

В программном документе Европейской психиатрической ассоциации об этических аспектах общения с пациентами и их семьями (Carpiniello B. et al., 2020) постулируются следующие ключевые правила для психиатров при генетическом консультировании:

- Проявляйте особую осторожность в общении с пациентами и семьями по вопросам генетического риска, предоставляя обновленную информацию о текущем состоянии дел в этой области;
- Дайте понять, что современные генетические знания все еще неполны, так как являются развивающимся научным направлением;
- Помните, что раскрытие результатов может вызвать негативные и разрушительные эффекты бот пациентов и других членов семьи;
- Обсудите с пациентом возможность обмена генетической информацией с членами семьи и получить явное согласие на раскрытие данной информации;

- Консультанты должны учитывать этические последствия раскрытия генетической информации и сложность психологических последствий и быть готовыми предложить психотерапевтическую поддержку в рамках процесса консультирования;
- В случае генетического консультирования по вопросам планирования семьи и абортов, проявляйте уважение к ценностям и решениям пациентов.

Кроме того, на наш взгляд, возможно рекомендовать систематическое наблюдение у специалистов в области психического здоровья (психолога, психотерапевта, психиатра) лицам с отягощённым семейным анамнезом по РДР или БАР и развитием неспецифических аффективных нарушений, не достигающих клинического уровня. Внедрение стратегий раннего вмешательства может помочь изменить исход заболевания и предотвратить потенциально необратимый вред для пациентов с аффективными расстройствами, поскольку ранние стадии могут быть более восприимчивы к лечению и нуждаться в менее агрессивной терапии (Vieta E. et al., 2018). Однако до получения более убедительных данных о наилучшей стратегии ведения на ранних стадиях лиц высокого риска развития аффективных расстройств врачам следует тщательно взвешивать риски и преимущества каждого вмешательства.

Ещё одной неучтённой выше рекомендацией является дополнительный диагностический скрининг для исключения скрытой биполярности и профилактики инверсии аффекта на фоне антидепрессивной терапии у пациентов с ДЭ или РДР с отягощённым семейным анамнезом по БАР. К факторам риска конверсии ДЭ или РДР в БАР, помимо отягощённого семейного анамнеза, относятся: ранний манифест аффективного расстройства, атипичные симптомы (реактивное настроение, гиперсомния, гиперфагия, сонный паралич), психомоторная заторможенность, психотические симптомы, смешанные (контрполярные) симптомы в структуре депрессии, гипоманиакальные симптомы в анамнезе (Vieta E. et al., 2018).

На данный момент пока отсутствуют достоверные биомаркеры или диагностические инструменты, которые помогли бы врачам выявить людей с высоким риском РДР или БАР, хотя имеются некоторые многообещающие ранние результаты. По мере развития новых методов оценки риска, в большей степени за счёт растущей доступности методов секвенирования генома нового поколения, обсуждаемые здесь принципы останутся в силе, но запросы на консультирование могут стать гораздо более распространенными, а этические вопросы могут стать более важными для публичных дебатов (Gershon E.S. et al., 2013).

У данного диссертационного исследования имелся ряд ограничений. Во-первых, процесс изучения отягощённого семейного анамнеза у пациентов с депрессивными расстройствами на I этапе исследования проходил без непосредственного опроса членов семьи, что могло объяснить

некоторые отличия полученных результатов от результатов II этапа и исследований, в которых использовались структурированные интервью с родственниками пациентов. Во-вторых, данное исследование не было лонгитюдным, а имело кросс-секционный характер с ретроспективной оценкой течения заболевания, что также могло в некоторой степени снизить качество данных о течении аффективных расстройств у пациентов. В-третьих, в исследование включались пациенты из большого клинического центра (НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева), что, в свою очередь, могло искусственно завысить процент пациентов с отягощённым семейным анамнезом вследствие более тяжёлого течения их аффективного расстройства и, следовательно, более частого обращения за медицинской помощью. В-четвёртых, использование строгих критериев включения для пробандов с аффективными расстройствами исследовательской группы (наличие хотя бы одного поражённого родителя или обязательно двух родителей, если они были психически здоровыми) могло также завысить процент пациентов с отягощённым семейным анамнезом на II исследования. В-пятых, недостаточная статистическая мощность на III этапе могла привести к ошибке второго рода (принятие нулевой гипотезы, когда она ложна), что, однако, было компенсировано расчётом размера эффекта. В-шестых, наличие отягощённого семейного анамнеза по соматическим заболеваниям оценивалось только на основе самоотчётов пациентов и медицинской документации участников и не подтверждалось в рамках данного исследования клинически и инструментально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили, что рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР), демонстрируют высокий уровень агрегации в семьях, а также являются факторами риска наличия соматических и неврологических заболеваний у кровных родственников пациентов с аффективными расстройствами. Кроме того, у пробандов с аффективными расстройствами наблюдается более ранний манифест и более длительные гипо-/маниакальные эпизоды в сравнении с их родственниками с РДР или БАР, что может указывать на утяжеление течения данных патологий у лиц с отягощённым семейным анамнезом.

При анализе клинических особенностей течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам (РДР, БАР) было сделано четыре основных наблюдения: во-первых, более трети пациентов с депрессивными расстройствами сообщили о наличии отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами (РДР и БАР). Во-вторых, были получены значимые межгрупповые различия, указывающие на то, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось

наличие сопутствующего ГТР, что также в дальнейшем было подтверждено данными логистической регрессии. В-третьих, при разделении выборки по полу было выявлено, что у пациентов женского пола с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессивных расстройств, а у мужчин - наличие сопутствующего ГТР, а также тенденция к большему наличию попыток самоубийства. В-четвёртых, ранний манифест депрессии, как одно из возможных проявлений генетического влияния, является фактором риска сопутствующего ОКР и наличия таких нейровегетативных симптомов, как гиперсомния и пониженное либидо, а также фактором риска наличия более продолжительного депрессивного эпизода в анамнезе.

На основе результатов изучения специфики темперамента и характера, а также психотравмирующих факторов детства у пробандов и их кровных родственников было показано, что пробанды с аффективными расстройствами имеют значимые различия в измерениях темперамента и характера в сравнении как с кровными родственниками, так и с пробандами без аффективных расстройств. Кроме того, как у родственников, так и, в большей степени, самих пробандов выявляется отягощённый анамнез по разным видам насилия и пренебрежения в детстве. Обнаружено влияние детских травм на измерения темперамента и характера: эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по измерению «кооперативности», а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по измерению «упорство». Низкий балл по измерению «поиска новизны» у здоровых родственников ассоциирован с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам.

В результате регрессионного анализа была создана прогностическая модель риска развития аффективного расстройства на основе анализа отягощённого семейного анамнеза и личностных характеристик пробандов с использованием TCI-125. Модель показала хороший уровень чувствительности и специфичности, что позволит её в дальнейшем использовать в практике.

При анализе частоты полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, было выявлено, что пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма метионин синтазы MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц. При этом, несмотря на то, что минорный аллель Т полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T не встречался статистически чаще у пробандов, в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, отражающими более тяжёлое течение основного расстройства. Кроме того, данный аллель был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ у родственников

пробандов с аффективными расстройствами. Пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являлись носителями минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T, минорного аллеля С полиморфизма MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G. При этом у родственников с аффективными расстройствами отмечалась тенденция к значимости к большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G, а также минорного аллеля G полиморфизма MTR2756 A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с такими аффективными расстройствами, как РДР или БАР, необходимо проводить скрининг на наличие отягощённого семейного анамнеза по психическим расстройствам (в т.ч. методом прямого интервью с родственниками) для более точного определения прогноза основного заболевания и риска сопутствующих психических, неврологических и соматических заболеваний.

1.1 Пациентам с ДЭ и РДР с отягощённым семейным анамнезом по БАР рекомендуется проводить дополнительный диагностический скрининг для исключения скрытой биполярности и профилактики инверсии аффекта на фоне антидепрессивной терапии.

2. Пациентам с аффективными расстройствами, особенно пациентам с отягощённым семейным анамнезом, необходимо проводить скрининг на наличие эмоционального, физического и сексуального насилия в детстве для определения персонализированной стратегии помощи с использованием доказательных психотерапевтических методик.
3. Пациентам с ДЭ, РДР или БАР и отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам рекомендуется однократное обследование на носительство аллелей метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и MTHFR 677C>T, а также метионин синтазы MTR 2756A>G.

3.1 При наличии носительства минорных аллелей однонуклеотидных генетических полиморфизмов основных ферментов одноуглеродного метаболизма рекомендуется биохимический анализ на определение уровня гомоцистеина плазмы и консультация специалиста по метаболическим нарушениям.

4. При проведении семейного консультирования или беседы с родственниками пациента некорректно экстраполировать количественные данные риска развития аффективных расстройств, полученных в семейных и близнецовых исследованиях, на персональный

риск развития психопатологии у детей пациента (в т.ч. планируемых), а также других его ближайших родственников.

4.1 Рекомендуются психообразовательные и антистигматизационные интервенции с прояснением того, что отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами является отражением не только генетического, но и внешнесредового влияния и расценивается лишь как один из факторов риска РДР или БАР, пока невозможно оценить индивидуально для человека.

4.2 Лицам с отягощённым семейным анамнезом по РДР или БАР при наличии жалоб на своё психическое состояние показан скрининг на аффективные и другие психические расстройства; при развитии неспецифических аффективных нарушений, не достигающих клинического уровня, рекомендуется систематическое наблюдение у специалистов в области психического здоровья (психолога, психотерапевта, психиатра).

4.3 В особых случаях может быть показана психологическая поддержка членов семьи, ухаживающих за пациентами с аффективными расстройствами, и проведение психокоррекционных методик для профилактики травмирующих событий у детей и подростков.

ВЫВОДЫ

1. Более трети пациентов (30,2%) с ДЭ/РДР сообщали о наличии отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами. Полученные межгрупповые различия, указывали на то, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще регистрировалось наличие сопутствующего ГТР, что также в дальнейшем было подтверждено данными логистической регрессии.

1.1 При разделении выборки по полу было выявлено, что у пациентов женского пола с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессивных расстройств, а у мужчин - наличие сопутствующего ГТР, а также тенденция к увеличению попыток самоубийства.

1.2 Ранний манифест депрессии, как одно из возможных проявлений генетического влияния, являлся фактором риска сопутствующего ОКР и наличия таких нейровегетативных симптомов, как гиперсомния и пониженное либидо, а также фактором риска развития более продолжительного депрессивного эпизода в анамнезе.

2. Отягощённый семейный анамнез как смешанным фенотипом аффективных расстройств, так и изолированным РДР или БАР являлся значимым фактором риска наличия диагноза РДР или БАР у пробандов. Риски аффективных расстройств на основании оценки семейного риска рецидива (FRR) у пробандов с отягощённым семейным анамнезом также были выше, чем в общей популяции.
3. Диагноз аффективного расстройства у пробандов являлся фактором риска наличия у их кровных родственников ССЗ, эндокринологических заболеваний, инсультов любого типа, а также синдрома деменции.
4. Пробанды с аффективными расстройствами имели значимые различия в дименсиях темперамента и характера в сравнении как с кровными родственниками, так и с пробандами без аффективных расстройств. Низкий балл по дименсии «поиска новизны» у здоровых родственников, был ассоциирован с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам.

4.1 Как у родственников, так и, в большей степени, самих пробандов выявлялся отягощённый анамнез по разным видам насилия и пренебрежения в детстве. При этом детские травмы имели влияние и на дименсии темперамента и характера: эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по дименсии

«кооперативности», а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по дименсии «упорство».

5. Пробанды с аффективными расстройствами статистически чаще являлись носителями дефектного аллеля С полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и дефектного аллеля G полиморфизма метионин синтазы MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

5.1 Минорный аллель Т полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, отражающими более тяжёлое течение основного расстройства.

5.2 Минорный аллель Т полиморфизма MTHFR 677C>T был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ у кровных родственников пробандов с аффективными расстройствами.

5.3 Пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являлись носителями дефектного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T, дефектного аллеля С полиморфизма MTHFR 128A>C и дефектного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G. У родственников пробандов, имеющих аффективное расстройство, отмечалась тенденция к значимости к большей встречаемости дефектного аллеля G полиморфизма метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G, а также дефектного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АР – аффективные расстройства

БАР – биполярное аффективное расстройство

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

ВСД – высшая суточная доза

ДИ – доверительный интервал

ДЭ – депрессивный эпизод

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОУМ – одноуглеродный метаболизм

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ПР – паническое расстройство

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТР – социальное тревожное расстройство

СТQ – Опросник детских травм (Childhood Trauma Questionnaire)

MADRS – Рейтинговая шкала депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale)

MINI – Краткое международное нейропсихиатрическое интервью (Mini-International Neuropsychiatric Interview)

FRR – семейный риск рецидива (familial recurrence risk)

TCI – Опросник оценки характера и темперамента (Temperament Character Inventory)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голимбет В. Е. Молекулярно-генетический полиморфизм и клиническая гетерогенность эндогенных психозов : специальность 03.00.15 : диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Голимбет Вера Евгеньевна; Рос. ун-т дружбы народов (РУДН). – Москва, 2003. – 225 с.
2. Жилыева Т. В. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты / Т. В. Жилыева, А. В. Сергеева, А. С. Благоданова, Г. Э. Мазо, А. О. Кибитов // Нейрохимия. – 2019, Т. 36, № 2. – С. 91–100. doi: 10.1134/S1027813319020158.
3. Касьянов Е. Д. В поисках «наследственных» форм депрессии: клинические, генетические и биологические подходы / Е. Д. Касьянов, Г. Э. Мазо, А. О. Кибитов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 62–70.
4. Касьянов Е. Д. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования / Е. Д. Касьянов, Т. В. Меркулова, А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 7. – С. 762–782.
5. Касьянов Е. Д. Современные подходы к изучению генетики депрессии: возможности и ограничения / Е. Д. Касьянов, Г. В. Рукавишников, А. А. Кибитов, Л. В. Малышко, Н. Г. Незнанов, А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 5, вып. 2. – С. 61–66.
6. Кибитов А. О. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией : методология и дизайн исследования Российской популяции / А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо, А. С. Ракитько, Е. Д. Касьянов, Г. В. Рукавишников, В. В. Ильинский , В. Е. Голимбет, А. Б. Шмуклер , Н. Г. Незнанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 131–140. doi: 10.17116/jnevro2020120111131.
7. Мазо Г.Э. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов / Г.Э. Мазо, Е.Е. Дубинина, А.С. Крижановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114, № 1. – С. 80–84.
8. Мазо Г.Э. Семейная отягощенность аффективными расстройствами, гендерный фактор и клинические характеристики депрессии / Г.Э. Мазо, Е.Д. Касьянов, А.Е. Николишин, Г.В. Рукавишников, А.Б. Шмуклер, В.Е. Голимбет, Н.Г. Незнанов, А.О. Кибитов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 5, вып. 2. – С. 75–83.

9. Незнанов Н. Г. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск / Н. Г. Незнанов, Г. Э. Мазо, Г. В. Рукавишников, А. О. Кибитов // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48, № 4. – С. 29–39.
10. Нуллер Ю. Л. Аффективные психозы / Ю. Л. Нуллер, И. Н. Михаленко. – Л., Медицина. – 1988. – 264 с
11. Разумникова О. М. Опросник Р. Клонингер для определения темперамента и характера / О. М. Разумникова // Сибирский психологический журнал. – 2005. – № 22. – С. 150–152.
12. Рукавишников Г. В. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний / Г. В. Рукавишников, А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1. – С. 89–96. doi:10.17116/jnevro201911901189.
13. Усов, Г. М. Наследственность и преморбидные особенности личности у пациентов, перенесших в дебюте психического заболевания психотическую манию / Г. М. Усов, А. В. Арсланова // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 8 (141). – С. 58–63.
14. Aalto A. M. The Beck Depression Inventory and General Health Questionnaire as measures of depression in the general population: a validation study using the Composite International Diagnostic Interview as the gold standard / A. M. Aalto, M. Elovainio, M. Kivimäki [et al.] // Psychiatry Research. – 2012. – Vol. 197 (1-2). – P. 163–171. doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.008.
15. Albert P. R. Why is depression more prevalent in women? / P. R. Albert // Journal of Psychiatry & Neuroscience. – 2015. – Vol. 40 (4). – P. 219–221. doi:10.1503/jpn.150205.
16. Amare A. T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies / A. T. Amare, K. O. Schubert, M. Klingler-Hoffmann [et al.] // Translational Psychiatry. – 2017. – Vol. 7 (1). – Article number: e1007. – URL : <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
17. Ament S. A. Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder / S. A. Ament, S. Szlinger, G. Glusman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112 (11). – P. 3576–3581. doi: 10.1073/pnas.1424958112.
18. Andreasen N. C. Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study / N. C. Andreasen, J. Rice, J. Endicott [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 1987. – Vol. 44 (5). – P. 461–469. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800170083011.

19. Azorin J. M. Les endophénotypes tempéramentaux [Temperamental endophenotypes] / J. M. Azorin, E. Fakra, M. Adida [et al.] // *Encephale*. – 2012. – Vol. 38. – Suppl. 3. – P. S70– S74. (French.). doi: 10.1016/S0013-7006(12)70081-7.
20. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective / S. Bachmann // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2018. – Vol. 15 (7). – Article number: 1425. doi:10.3390/ijerph15071425.
21. Badini I. Depression with atypical neurovegetative symptoms shares genetic predisposition with immuno-metabolic traits and alcohol consumption / I. Badini, J. R. I. Coleman, S. P. Hagenaars [et al.] // *Psychology Medicine*. – 2020: 1-11. Published online by Cambridge University Press: 06 July 2020. doi: 10.1017/S0033291720002342.
22. Balestri M. Temperament and character influence on depression treatment outcome / M. Balestri, S. Porcelli, D. Souery [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 252. – P. 464–474. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.031.
23. Ben-Efraim Y. J. Family-based study of HTR2A in suicide attempts: observed gene, gene × environment and parent-of-origin associations / Y. J. Ben-Efraim, D. Wasserman, J. Wasserman, M. Sokolowski // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (7). – P. 758–766. doi: 10.1038/mp.2012.86.
24. Bennett S. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? / S. Bennett, A. J. Thomas // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 79 (2). – P. 184–190. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009.
25. Bhatia P. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression / P. Bhatia, N. Singh // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 29 (6). – P. 522–528. doi: 10.1111/fcp.12145.
26. Bienvenu O. J. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence / O. J. Bienvenu, D. S. Davydow, K. S. Kendler // *Psychology Medicine*. – 2011. – Vol. 41 (1). – P. 33–40. doi: 10.1017/S003329171000084X.
27. Border R. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples / R. Border, E. C. Johnson, L. M. Evans [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – 176 (5). – P. 376–387. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070881.
28. Bot M. Serum proteomic profiling of major depressive disorder / M. Bot, M. K. Chan, R. Jansen [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5. – Article number: e599. – URL : <https://do.org/10.1038/tp.2015.88>
29. Bottiglieri T. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression / T. Bottiglieri, M. Laundry, R. Crellin [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2000. – Vol. 69 (2). – P. 228–232. doi: 10.1136/jnnp.69.2.228.

30. Bowden C. L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression / C. L. Bowden // *Journal of Affective Disorders*. – 2005. – Vol. 84 (2-3). – P. 117–125. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00194-0.
31. Brakoulias V. Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): An international collaboration / V. Brakoulias, V. Starcevic, A. Belloch [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2017. – Vol. 76. – P. 79–86. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.04.002.
32. Bulik-Sullivan B. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits / B. Bulik-Sullivan, H. K Finucane⁴, V. Anttila [et al.] // *Nature Genetic*. – 2015. – Vol. 47 (11). – P. 1236–1241. doi: 10.1038/ng.3406.
33. Cai N. Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: operationalizations, manifestations and etiologies / N. Cai, K. W. Choi, E. I. Fried // *Human Molecular Genetics*. – 2020. – Vol. 29 (R1). – P. R10–R18. doi: 10.1093/hmg/ddaa115.
34. Carpiello B. EPA Council of National Psychiatric Associations Working Group on Communication with Patients and Families*. European Psychiatric Association policy paper on ethical aspects in communication with patients and their families / B. Carpiello, D. Wasserman // *European Psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (1). – Article number: e36. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.33.
35. Castillo-Lancellotti C. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review / C. Castillo-Lancellotti, J. A. Tur, R. Uauy // *Public Health Nutrition*. – 2013. – Vol. 16 (5). – P. 901–911. doi: 10.1017/S1368980012003576.
36. Chen J. Interacting effect of BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression / J. Chen, X. Li, M. McGue // *Genes, Brain & Behavior*. – 2012. – Vol. 11(8). – P. 958–965. doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00843.x.
37. Chen Z. C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in bipolar disorder: an association study in the Chinese population and a meta-analysis of genetic association studies / Z. Chen, Y. Liu, D. Zhang [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2009 – Vol. 449 (1). – P. 48–51. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.077.
38. Chouinard V. A. Impaired insulin signaling in unaffected siblings and patients with first-episode psychosis / V. A. Chouinard, D. C. Henderson, C. Dalla Man [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2019. – Vol. 24 (10). – P. 1513–1522. doi: 10.1038/s41380-018-0045-1.
39. Cloninger C. R. A psychobiological model of temperament and character / C. R. Cloninger // *Archives of General Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50 (12). – P. 975–990. doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008

40. Coello K. Metabolic profile in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives / K. Coello, M. Vinberg, F. K. Knop [et al.] // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 7 (1). – Article number: 8. doi: 10.1186/s40345-019-0142-3.
41. Coello K. Thirty-year cardiovascular risk score in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives / K. Coello, H. L. Kjærstad, S. Stanislaus // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 53 (7). – P. 651–662. doi:10.1177/0004867418815987.
42. Colvin A. The role of family history of depression and the menopausal transition in the development of major depression in midlife women: Study of women's health across the nation mental health study (SWAN MHS) / A. Colvin, G. A. Richardson, J. M. Cyranowski [et al.] // *Depressive & Anxiety*. 2017. – Vol. 34 (9). – P. 826-835. doi: 10.1002/da.22651.
43. Correll C. U. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls / C. U. Correll, M. Solmi, N. Veronese [et al.] // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16 (2). – P. 163–180. doi: 10.1002/wps.20420.
44. Coryell W. Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder / W. Coryell, H. Akiskal, A. C. Leon // *Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47 (12). – P. 1034–1042. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00242-0.
45. Craddock N. Genetics of bipolar disorder / N. Craddock, I. Jones // *Journal of Medical Genetic*. – 1999. – Vol. 36 (8). – P. 585–594. doi: 10.1136/jmg.36.8.585.
46. Craddock N. Genetics of bipolar disorder / N. Craddock, P. Sklar // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 1654–1662. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7
47. Dannehl K. Childhood adversity and cognitive functioning in patients with major depression / K. Dannehl, W. Rief, F. Euteneuer // *Child Abuse & Neglect*. – 2017. – Vol. 70. – P. 247–254. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.06.013.
48. DelBello M. P. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents / M. P. DelBello, B. Geller // *Bipolar Disorders*. – 2001. – Vol. 3 (6). – P. 325–334. doi: 10.1034/j.1399-5618.2001.30607.x.
49. De-Regil L. M. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects / L. M. De-Regil, J. P. Pena-Rosas, A. C. Fernandez-Gaxiola, P. Rayco-Solon // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Published on Dec. 14 (12). – Article number: CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.

50. Diler R. S. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder / R. S. Diler, T. R. Goldstein, D. Hafeman [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2017. – Vol. 19 (5). – P. 344–352. doi: 10.1111/bdi.12508.
51. Diler R. S. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder / R. S. Diler, B. Birmaher, D. Axelson [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2011. – Vol. 13 (7-8). – P. 670–678. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00966.x.
52. Ducker G. S. One-Carbon Metabolism in Health and Disease / G. S. Ducker, J. D. Rabinowitz // *Cell Metabolism*. – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 27–42. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.009.
53. Evans L. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum / L. Evans, H. S. Akiskal, P. E. Keck, Jr. [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2005. – Vol. 85 (1-2). – P. 153–168. doi: 10.1016/j.jad.2003.10.015. PMID: 15780686.
54. Fahim S. A study of familial aggregation of depression, dementia and Parkinson's disease / S. Fahim, C. M. van Duijn, F. M. Baker [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 1998. – Vol. 14 (3). – P. 233–238. doi: 10.1023/a:1007488902983. PMID: 9663515.
55. Fang G. Sex Differences in Intergenerational Transfer Risk of Major Depressive Disorder / G. Fang, H. Yu, S. Zhi [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2019. – Vol. 25. – P. 9887–9892. doi: 10.12659/MSM.917888.
56. Fiedorowicz J. G. The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample / J. G. Fiedorowicz, J. He, K. R. Merikangas // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2011. – Vol. 70 (2). – P. 145–154. doi:10.1016/j.jpsychores. 2010.07.010.
57. Fountoulakis K. N. The Role of Temperament in the Etiopathogenesis of Bipolar Spectrum Illness / K. N. Fountoulakis, X. Gonda, I. Koufaki [et al.] // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 24 (1). – P. 36–52. doi: 10.1097/HRP.0000000000000077.
58. Freed R. D. Family functioning in the context of parental bipolar disorder: Associations with offspring age, sex, and psychopathology / R. D. Freed, M. C. Thompson, C. H. Wang [et al.] // *Journal of Family Psychology*. – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 108–118. doi:10.1037/fam000004.
59. Fried E. I. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study / E. I. Fried, R. M. Nesse, // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 172. – P. 96–102. doi.org/10.1016/j.jad. 2014.10.010.
60. Fu Y. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets / Y. Fu, X. Wang, W. Kong // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – Vol. 175 (8). – P. 1173–1189. doi:10.1111/bph.13988.

61. Furtado M. Examining the role of neuroinflammation in major depression / M. Furtado, M. A. Katzman // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 229 (1-2). – P. 27–36. doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.009.
62. Gecici O. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features / O. Gecici, M. Kuloglu, M. Atmaca [et al.] // *Psychiatry & Clinical Neurosciences*. – 2005. – Vol. 59. – P. 736–738. doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01445.x.
63. Gershon E. S. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands / E. S. Gershon, J. Hamovit, J. J. Guroff // *Archives of General Psychiatry*. – 1982. – Vol. 39. – P. 1157–1167. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290100031006.
64. Gershon E. S. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands / E. S. Gershon, J. Hamovit, J. J. Guroff [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1982. – Vol. 39 (10). – P. 1157–1167. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290100031006. PMID: 7125846.
65. Gershon E. S. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders / E. S. Gershon, N. Alliey-Rodriguez // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (9). – P. 968–976. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121558. PMID: 23897273.
66. Gershon E. S. Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: a controlled study / E. S. Gershon, A. Mark, N. Cohen // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12. – P. 283–299. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820230041004.
67. Goes F. S. Exome Sequencing of Familial Bipolar Disorder / F. S. Goes, M. Pirooznia, J. S. Parla // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (6). – P. 590–597. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0251.
68. Golan D. Effective genetic-risk prediction using mixed models / D. Golan, S. Rosset // *American Journal of Human Genetics*. – 2014. – Vol. 95 (4). – P. 383–393. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.007.
69. Goldstein B. I. Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders / B. I. Goldstein, B. T. Baune, D. J. Bond [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2020. – Vol. 22 (5). – P. 440–460. doi: 10.1111/bdi.12921.
70. Goldstein B. I. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder / B. I. Goldstein, W. Shamseddeen, D. A. Axelson [et al.] // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2010. – Vol. 49 (4). – P. 388–396. doi: 10.1016/j.jaac.2010.01.009.
71. Goldstein T. R. Risk for suicidal ideation among the offspring of bipolar parents: results from the Bipolar Offspring Study (BIOS) / T. R. Goldstein, M. Obreja, W. Shamseddeen [et al.] //

- Archives of Suicide Research. – 2011. – Vol. 15 (3). – P. 207–222. doi: 10.1080/13811118.2011.589699.
72. Goodwin F. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Second Edition by F. K. Goodwin and K. R. Jamison. – New York: Oxford University Press, 2007. – 1288 p.
 73. Gordon J. Towards a Genomic Psychiatry: Recommendations of the Genomics Workgroup of the NAMHC / J. Gordon: NIMH Director's Messages. (March 29 2018. Accessed March 20, 2021) // National Institute of Mental Health : [официальный сайт]. – URL : <https://www.nimh.nih.gov/about/director/messages/2018/towards-a-genomic-psychiatry-recommendations-of-the-genomics-workgroup-of-the-namhc.shtml> (дата обращения: 26.05.2021).
 74. Grande I. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder / I. Grande, G. R. Fries, M. Kunz, F. Kapczinski // Psychiatry Investigation. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 243–250. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.243.
 75. Green E. K. Copy number variation in bipolar disorder / E. K. Green, E. Rees, J. T. Walters [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2016. – Vol. 21 (1). – P. 89–93. doi: 10.1038/mp.2014.174.
 76. Greenwood T. A. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder / T. A. Greenwood, J. A. Badner, W. Byerley [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2013. – Vol. 151 (2). – P. 748–755. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.015.
 77. Grof P. Lithium response and genetics of affective disorders / P. Grof, M. Alda, E. Grof // Journal of Affective Disorders. – 1994. – Vol. 32 (2). – P. 85–95. doi: 10.1016/0165-0327(94)90066-3.
 78. Gutiérrez-Rojas L. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review / L. Gutiérrez-Rojas, A. Porras-Segovia, H. Dunne [et al.] // Brazilian Journal of Psychiatry. – 2020. – Vol. 42 (6). – P. 657–672. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0650.
 79. Harley J. A. Bipolar Disorder and the TCI: Higher Self-Transcendence in Bipolar Disorder Compared to Major Depression / J. A. Harley, J. E. Wells, C. M. Frampton [et al.] // Depression Research and Treatment. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 529638. doi: 10.1155/2011/529638..
 80. Hawton K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review / K. Hawton, C. Casañas I Comabella, C. Haw, K. Saunders // Journal of Affective Disorders. – 2013. – Vol. 147 (1-3). – P. 17–28. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.004.
 81. Heun R. A family study of Alzheimer disease and early- and late-onset depression in elderly patients / R. Heun, A. Papassotiropoulos, F. Jessen [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 2001. – Vol. 58 (2). – P. 190–196. doi: 10.1001/archpsyc.58.2.190.
 82. Holmes M. V. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and

- randomised trials / M. V. Holmes, P. Newcombe, J. A. Hubacek [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378 (9791). – P. 584–594. doi:10.1016/S0140-6736(11)60872-6.
83. Holsboer F. Hypothalamic stress systems in mood disorders / F. Holsboer, M. Ising // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2021. – Vol. 182. – P. 33–48. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00003-4. PMID: 34266603.
84. Hovens J. G. F. M. Impact of childhood life events and childhood trauma on the onset and recurrence of depressive and anxiety disorders / J. G. F. M. Hovens, E. J. Giltay, P. Spinhoven [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (7). – P. 931–938. doi:10.4088/JCP.14m09135.
85. Howard D. M. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions / D. M. Howard, M. J. Adams, T. K. Clarke [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22 (3). – P. 343–352. doi: 10.1038/s41593-018-0326-7.
86. Ilhan N. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels / N. Ilhan, M. Kucuksu, D. Kaman [et al.] // *Archives of Medical Research*. – 2008. – Vol. 39 (1). – P. 125–130. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.07.009.
87. Jamerson B. D. Folate metabolism genes, dietary folate and response to antidepressant medications in late-life depression / B. D. Jamerson, M. E. Payne, M. E. Garrett [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2013. – Vol. 28 (9). – P. 925–932. doi: 10.1002/gps.3899.
88. James S. L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. L. James, D. Abate, K. H. Abate [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392 (10159). – P. 1789–1858. doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
89. Jaworska-Andrzejewska P. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment / P. Jaworska-Andrzejewska, J. K. Rybakowski // *Pharmacological Reports*. – 2019. – Vol. 71 (1). – P. 112–120. doi: 10.1016/j.pharep.2018.10.004.
90. Johnson E. C. No Evidence That Schizophrenia Candidate Genes Are More Associated With Schizophrenia Than Noncandidate Genes / E. C. Johnson, R. Border, W. E. Melroy-Greif [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2017. – Vol. 82 (10). – P. 702–708. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.033.

91. Johnson G. F. Analysis of familial factors in bipolar affective illness / G. F. Johnson, M. M. Leeman // Archives of General Psychiatry. – 1977. – Vol. 34 (9). – P. 1074–1083. doi: 10.1001/archpsyc.1977.01770210088008.
92. Kaufman J. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? / J. Kaufman, A. Martin, R. A. King, D. Charney // Biological Psychiatry. – 2001. – Vol. 49 (12). – P. 980–1001. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01127-1.
93. Kember R. L. Genetic pleiotropy between mood disorders, metabolic, and endocrine traits in a multigenerational pedigree / R. L. Kember, L. Hou, X. Ji [et al.] // Translation Psychiatry. – 2018. – Vol. 8 (1). – Article number: 218. doi: 10.1038/s41398-018-0226-3.
94. Kemner S. M. The role of life events and psychological factors in the onset of first and recurrent mood episodes in bipolar offspring: results from the Dutch Bipolar Offspring Study / S. M. Kemner, E. Mesman, W. A. Nolen [et al.] // Psychological Medicine. – 2015. – Vol. 45 (12). – P. 2571–2581. doi: 10.1017/S0033291715000495.
95. Kempisty B. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia / B. Kempisty, A. Mostowska, I. Górka et al. // Neuroscience Letters. – 2006. – Vol. 400 (3). – P. 267–271. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.055.
96. Kempisty B. Distribution of 1298A>C polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with bipolar disorder and schizophrenia / B. Kempisty, A. Bober, M. Łuczak [et al.] // European Psychiatry. – 2007. – Vol. 22 (1). – P. 39–43. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.11.003.
97. Kendler K. S. A pilot Swedish twin study of affective illness including hospital- and populationascertained subsamples: results of model fitting / K. S. Kendler, N. L. Pedersen, M. C. Neale, A. A. Mathe // Behavior Genetics. – 1995. – Vol. 25 (3). – P. 217–232. doi: 10.1007/BF02197180.
98. Kendler K. S. A Swedish national twin study of lifetime major depression / K. S. Kendler, M. Gatz, C. O. Gardner, N. L. Pedersen // American Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (1). – P. 109–114. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
99. Kendler K. S. A Swedish national twin study of lifetime major depression / K. S. Kendler, M. Gatz, C. O. Gardner, N. L. Pedersen // American Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (1). – P. 109–114. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
100. Kendler K. S. Age at onset and familial risk for major depression in a Swedish national twin sample / K. S. Kendler, M. Gatz, C. O. Gardner, N. L. Pederson // Psychological Medicine. – 2005. – Vol. 35 (11). – P. 1573–1579. doi: 10.1017/S0033291705005714.
101. Kendler K. S. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives / K. S. Kendler, C. O. Gardner, C. A. Prescott // Archives of General Psychiatry. –

1999. – Vol. 56. – P. 322–327; correction, 2000. – Vol. 57. – P. 94–95. doi: 10.1001/archpsyc.56.4.322.
102. Kendler K. S. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? / K. S. Kendler, C. O. Gardner, M. C. Neale, C. A. Prescott // *Psychology Medicine*. – 2001. – Vol. 31 (4). – P. 605–616. doi: 10.1017/s0033291701003907.
103. Kendler K. S. The clinical characteristics of major depression as indices of the familial risk to illness / K. S. Kendler, M. C. Neale, R. C. Kessler [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 165 (1). – P. 66–72. doi: 10.1192/bjp.165.1.66.
104. Kendler K. S. Twin studies of psychiatric illness: an update / K. S. Kendler // *Archives of General Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58 (11). – P. 1005–1014. doi: 10.1001/archpsyc.58.11.1005.
105. Kessler R. C. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62 (6). – P. 593–602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593.
106. Kessler R. C. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) / R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289 (23). – P. 3095–3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095.
107. Khoury M. J. Can familial aggregation of disease be explained by familial aggregation of environmental risk factors? / M. J. Khoury, T. H. Beaty, K. Y. Liang // *American Journal of Epidemiology*. – 1988. – Vol. 127 (3). – P. 674–683. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114842.
108. Klein D. N. Family study of co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders / D. N. Klein, P. M. Lewinsohn, P. Rohde [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2003. – Vol. 33 (4). – P. 703–714. doi: 10.1017/s0033291703007487. PMID: 12785472.
109. Koenders M. A. Traumatic experiences, family functioning, and mood disorder development in bipolar offspring / M. A. Koenders, E. Mesman, E. J. Giltay [et al.] // *British Journal of Clinical Psychology*. – 2020. – Vol. 59 (3). – P. 277–289. doi: 10.1111/bjc.12246.
110. Krebs G. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents / G. Krebs, I. Heyman // *Archives of Disease in Childhood*. – 2015. – Vol. 100 (5). – P. 495–499. doi: 10.1136/archdischild-2014-306934
111. Kupferberg A. Social functioning in major depressive disorder / A. Kupferberg, L. Bicks, G. Hasler // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2016. – Vol. 69. – P. 313–332. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.002.

112. Labaka A. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review / A. Labaka, O. Goñi-Balentziaga, A. Lebeña, J. Pérez-Tejada // *Biological Research for Nursing*. – 2018. – Vol. 20 (4). – P. 383–392. doi: 10.1177/1099800418776082.
113. Lamers F. Familial aggregation and heritability of the melancholic and atypical subtypes of depression / F. Lamers, L. Cui, I. B. Hickie [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 204. – P. 241–246. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.040.
114. Lang U. E. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies / U. E. Lang, S. Borgwardt // *Cellular Physiology & Biochemistry*. – 2013. – Vol. 31 (6). – P. 761–777. doi: 10.1159/000350094.
115. Li W. XJ. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / W. X. Li, S. X. Dai, J. J. Zheng [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7 (8). – P. 6670–6687. doi:10.3390/nu7085303.
116. Lichtenstein P. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study / P. Lichtenstein, B. H. Yip, C. Björk [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9659). – P. 234–239. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60072-6.
117. Liew S. C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases / S. C. Liew, E. D. Gupta // *European Journal of Medical Genetics*. – 2015. – Vol. 58 (1). – P. 1–10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
118. Liu J. Z. Pickrell Case-control association mapping by proxy using family history of disease / J. Z. Liu, Y. Erlich, J. K. Pickrell // *Nature Genetics*. – 2017. – Vol. 49. – P. 325–331. doi: 10.1038/ng.3766.
119. Luo Z. Associations of the MTHFR rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis / Z. Luo, Z. Lu, I. Muhammad et al. // *Lipids in Health and Disease*. – 2018. – Vol. 17 (1). – Article number: 191. doi.org/10.1186/s12944-018-0837-y.
120. Lyons M. J. A registry-based twin study of depression in males / M. J. Lyons, S. A. Eisen, J. Goldberg [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55 (5). – P. 468–472. doi: 10.1001/archpsyc.55.5.468.
121. McGrane I. R. Depression and pharmacogenetics: A psychiatric pharmacist's perspective / I. R. McGrane, S. Mertens // *Archives of Psychiatric Nursing*. – 2018. – Vol. 32 (3). – P. 329–330. doi:10.1016/j.apnu.2018.02.003.
122. McGuffin P. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression / P. McGuffin, R. Katz, S. Watkins [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53 (2). – P. 129–36. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830020047006.

123. McGuffin P. Hazard, heredity, and depression: a family study / P. McGuffin, R. Katz, P. Bebbington // *Journal of Psychiatric Research*. – 1987. – Vol. 21 (4). – P. 365–375. doi: 10.1016/0022-3956(87)90083-5.
124. McIntosh A. M. Uncovering the Genetic Architecture of Major Depression / A. M. McIntosh, P. F. Sullivan, C. M. Lewis // *Neuron*. – 2019. – Vol. 102 (1). – P. 91–103. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.022.
125. McIntyre R. S. Bipolar disorders / R. S. McIntyre, M. Berk, E. Brietzke [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10265). – P. 1841–1856. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0. PMID: 33278937.
126. McLaughlin, K. A. Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents / K. A. McLaughlin, J. G. Green, M. J. Gruber [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69 (11). – P. 1151–1160. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2277.
127. Menculini G. Environmental Risk Factors for Bipolar Disorders and High-Risk States in Adolescence: A Systematic Review / G. Menculini, P. M. Balducci, L. Attademo [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56 (12). – Article number: 689. doi: 10.3390/medicina56120689.
128. Mendlewicz J. Adoption study supporting genetic transmission in manicdepressive illness / J. Mendlewicz, J. Rainer // *Nature*. – 1977. – Vol. 268. – P. 326–329. doi: 10.1038/268327a0.
129. Mendlewicz J. Genetic history as a predictor of lithium response in manic-depressive illness / J. Mendlewicz, R. R. Fieve, F. Stallone, J. L. Fleiss // *Lancet*. – 1972. – Vol. 1 (7750). – P. 599–600. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90402-3.
130. Merikangas K. R. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication / K. R. Merikangas, H. S. Akiskal, J. Angst [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64 (5). – P. 543–552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543.
131. Merikangas K. R. The epidemiology of mood disorders / K. R. Merikangas, N. C. Low // *Current Psychiatry Reports*. – 2004. – Vol. 6 (6). – P. 411–421. doi: 10.1007/s11920-004-0004-1. PMID: 15538988.
132. Mick E. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children / E. Mick, J. Wozniak, T. E. Wilens [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2009. – Vol. 9. – Article number: 2. doi: 10.1186/1471-244X-9-2.

133. Miller A. L. The Methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression / A. L. Miller // *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*. – 2008. – Vol. 13 (3). – P. 216–226.
134. Mortensen P. B M. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark / P. B. Mortensen, C. B. Pedersen, M. Melbye [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60 (12). – P. 1209–1215. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1209.
135. Mothi S. S. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders / S. S. Mothi, N. Tandon, J. Padmanabhan [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 165 (1). – P. 103–107. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.034.
136. Mrad A. Clinical characteristics of bipolar I patients according to their family history of affective disorders / A. Mrad, A. Mechri, K. Rouissi // *Encephale*. – 2007. – Vol. 33 (5). – P. 762–767. doi: 10.1016/j.encep.2006.12.002.
137. Mullins N. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology / N. Mullins, A. J. Forstner, K. S. O'Connell [et al.] // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53 (6). – P. 817–829. doi: 10.1038/s41588-021-00857-4.
138. Nelson J. C. The Evolving Story of Folate in Depression and the Therapeutic Potential of l-Methylfolate / J. C. Nelson // *American Journal of Psychiatry*. – 2012 – Vol. 169 (12). – P. 1223–1225. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091207.
139. Nierenberg A. A. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study / A. A. Nierenberg, M. H. Trivedi, M. Fava [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2007. – Vol. 41 (3-4). – P. 214–221. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.02.005.
140. Norman R. E. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: A systematic review and meta-analysis / R. E. Norman, M. Byambaa, R. De [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2012. – Vol. 9 (11). – Article number: e1001349. doi: 10.1371/journal.pmed.1001349.
141. O'Mahony E. Sibling pairs with affective disorders: resemblance of demographic and clinical features / E. O'Mahony, A. Corvin, R. O'Connell [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2002. – Vol. 32 (1). – P. 55–61. doi: 10.1017/S0033291701004986.
142. Ozbek Z. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives / Z. Ozbek, C. I. Kucukali, E. Ozkok [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32 (5). – P. 1331–1337. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.016.

143. Park J. E. General Similarities but Consistent Differences Between Early- and Late-Onset Depression Among Korean Adults Aged 40 and Older / J. E. Park, J. H. Sohn, S. J. Seong [et al.] // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2015. – Vol. 203 (8). – P. 617–625. doi: 10.1097/NMD.0000000000000338.
144. Pavuluri M. N. Biological risk factors in pediatric bipolar disorder / M. N. Pavuluri, D. B. Henry, S. S. Nadimpalli [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60 (9). – P. 936–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.04.002.
145. Peerbooms O. L. MTHFR in Psychiatry Group, de Hert M, Delespaul P, van Winkel R, Rutten BP. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? / O. L. Peerbooms, J. van Os, M. Drukker [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2011. – Vol. 25 (8). – P. 1530–1543. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.006.
146. Permoda-Osip A. Are genes connected with homocysteine metabolism associated with bipolar disorder? / A. Permoda-Osip, M. Dmitrzak-Weglarz, J. Hauser, J. K. Rybakowski // *Neuropsychobiology*. – 2014. – Vol. 69 (2). – P. 107–111. doi: 10.1159/000358091.
147. Pfennig A. Symptom characteristics of depressive episodes prior to the onset of mania or hypomania / A. Pfennig, P. S. Ritter, M. Höfler [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133 (3). – P. 196–204. doi: 10.1111/acps.12469.
148. Priebe L. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder / L. Priebe, F. A. Degenhardt, S. Herms [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 421–432. doi: 10.1038/mp.2011.8.
149. Puig-Antich J. A controlled family history study of prepubertal major depressive disorder / J. Puig-Antich, D. Goetz, M. Davies [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46 (5). – P. 406–418. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810050020005.
150. Rasic D. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies / D. Rasic, T. Hajek, M. Alda, R. Uher // *Schizophrenia Bulletin*. – 2014. – Vol. 40 (1). – P. 28–38. doi: 10.1093/schbul/sbt114.
151. Reif A. Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses / A. Reif, B. Pfuhlmann, K. P. Lesch // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29 (7). – P. 1162–1168. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.06.027
152. Rukavishnikov G. V. Inherited Metabolic Diseases as a Multisystem Model of Mental Disorders Research / G. Rukavishnikov E. Kasyanov, T. Zhilyaeva, N. Neznanov, G. Mazo // *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, – 2021. – Vol. 9. – Article number:

- e20200015. Epub February 12, 2021. – URL: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2020-0015>. (дата обращения: 14.05.2021).
153. Sabo R. T. Parental and offspring associations of the metabolic syndrome in the Fels Longitudinal Study / R. T. Sabo, Z. Lu, X. Deng [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 96 (3). – P. 461–466. doi: 10.3945/ajcn.111.025635.
 154. Saunders E. H. Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample / E. H. Saunders, L. J. Scott, M. G. McInnis, M. Burmeister // *American Journal of Medical. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2008. – Vol. 147B. – P. 18–26. doi: 10.1002/ajmg.b.30558.
 155. Schreuder M. M. Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents / M. M. Schreuder, C. H. Vinkers, E. Mesman [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 74. – P. 316–323. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.017.
 156. Schurhoff F. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manicdepressive illness? / F. Schurhoff, F. Bellivier, R. Jouvent // *Journal of Affective Disorders*. – 2000. – Vol. 58 (3). – P. 215–221. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00111-1.
 157. Secolin R. Family-based association study for bipolar affective disorder / R. Secolin, C. E. Banzato, M. C. Oliveira [et al.] // *Psychiatric Genetics*. – 2010. – Vol. 20 (3). – P. 126–129. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833a2050.
 158. Serretti A R. Family history of major depression and residual symptoms in responder and non-responder depressed patients A./ Serretti, A. Chiesa, R. Calati [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 51–55. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.08.002.
 159. Serretti A. Genetics and pharmacogenetics of mood disorders / A. Serretti // *Psychiatria Polska*. – 2017. – Vol. 51 (2). – P. 197–203. [English, Polish]. doi: 10.12740/PP/68914.
 160. Shalev A. A longitudinal study of family functioning in offspring of bipolar parents / A. Shalev, J. Merranko, T. Goldstein [et al.] // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2018. – Vol. 58 (10). – P. 961–970. doi: 10.1016/j.jaac.2018.10.011.
 161. Sharma M. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases / M. Sharma, M. Tiwari, R. K. Tiwari // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2015. – Vol. 117 (5). – P. 287–296. doi: 10.1111/bcpt.12424.
 162. Słopien R. Polymorphic variants of genes encoding MTHFR, MTR, and MTHFD1 and the risk of depression in postmenopausal women in Poland / R. Słopien, K. Jasiewicz, B. Mieczekalski et al. // *Maturitas*. – 2008. – Vol. 61 (3). – P. 252–255. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.08.002. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18801628.

163. Smeraldi E. A genetic study of affective disorders / E. Smeraldi, F. Negri, A. M. Melica // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1977. – Vol. 56 (5). – P. 382–398. doi: 10.1111/j.1600-0447.1977.tb06679.x.
164. Smoller J. W. Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder / J. W. Smoller, C. T. Finn // *American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)*. – 2003. – Vol. 123C (1). – P. 48–58. doi: 10.1002/ajmg.c.20013.
165. Sobczak S. Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polyunsaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients / S. Sobczak, A. Honig, A. Christophe [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2004. – Vol. 34 (1). – P. 103–112. doi: 10.1017/s0033291703001090. PMID: 14971631.
166. Srinivasan R. Maternal perinatal depressive symptoms and offspring psychotic experiences at 18 years of age: a longitudinal study / R. Srinivasan, R. M. Pearson, S. Johnson [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (5). – P. 431–440. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30132-2. PMID: 32353278.
167. Stahl S. M. L-methylfolate: a vitamin for your monoamines / S. M. Stahl // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (9). – P. 1352–1353. doi: 10.4088/jcp.v69n0901.
168. Stancer H. C. Evidence for homogeneity of major depression and bipolar affective disorder / H. C. Stancer, E. Persad, D. K. Wagener, T. Jorna // *Journal of Psychiatric Research*. – 1987. – Vol. 21 (1). – P.37–53. doi: 10.1016/0022-3956(87)90007-0.
169. Stapp E. K. Parental bipolar disorder, family environment, and offspring psychiatric disorders: A systematic review / E. K. Stapp, T. Mendelson, K. R. Merikangas, H. C. Wilcox // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 268. – P. 69–81. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.005.
170. Strober M. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance / M. Strober, W. Morrell, J. Burroughs // *Journal of Affective Disorders*. – 1988. – Vol. 15 (3). – P. 255–268. doi: 10.1016/0165-0327(88)90023-7.
171. Sullivan P. F. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis / P. F. Sullivan, M. C. Neale, K. S. Kendler // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157 (10). – P. 1552–1562. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
172. Suslak L. Genetics of affective disorders. I. Familial incidence study of bipolar, unipolar and schizo-affective illnesses / L. Suslak, B. Shopsin, E. Silbey [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 1976. – Vol. 2 (1). – P. 18–27. doi: 10.1159/000117525. PMID: 1004697.
173. Talati A. Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression / A. Talati, M. M. Weissman, S. P. Hamilton // *Philosophical Transactions of The Royal Society*

- B Biological Sciences. – 2013. – Vol. 368 (1615). – Article number: 20120129. doi: 10.1098/rstb.2012.0129
174. Teraishi T. Personality in remitted major depressive disorder with single and recurrent episodes assessed with the Temperament and Character Inventory / T. Teraishi, H. Hori, D. Sasayama [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2015. – Vol. 69 (1). – P. 3–11. doi: 10.1111/pcn.12218.
 175. Thase M. E. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations / M. E. Thase // *Development and Psychopathology*. – 2006. – Vol. 18 (4). – P. 1213–1230. doi: 10.1017/S0954579406060585.
 176. Thompson S. M. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression / S. M. Thompson, C. Hammen, L. R. Starr, J. M. Najman // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 43. – P. 11–19. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.012.
 177. Toma S Elevated Familial Cardiovascular Burden Among Adolescents With Familial Bipolar Disorder / S. Toma, L. Fiksenbaum, D. Omrin, B. I. Goldstein // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10: 8. – URL : <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00008> (дата обращения : 03.02.20).
 178. Tsuang M. T. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions / M. T. Tsuang G., Winokur, R. R. Crowe // *British Journal of Psychiatry*. – 1980. – Vol. 137 (6). – P. 497–504. doi: 10.1192/bjp.137.6.497.
 179. Tsuang M. T. The genetics of mood disorders / M. T. Tsuang, S. V. Faraone. – Baltimore: Johns Hopkins University Press., 1990. – 220 p.
 180. Ustün T. B. Global burden of depressive disorders: the issue of duration / T. B. Ustün, R. C. Kessler // *British Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 181 (3). – P. 181– 183. doi: 10.1192/bjp.181.3.181.
 181. van der Put N. M. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? / N. M. van der Put, F. Gabreëls, E. M. Stevens [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 1998. – Vol. 62 (5). – P. 1044–1051. doi: 10.1086/301825.
 182. van der Wal H. H. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure / H. H. van der Wal, J. Comin-Colet, I. T. Klip [et al.] // *Heart*. – 2015. – Vol. 101 (4). – P. 302–310. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022.

183. van Loo H. M. Sex similarities and differences in risk factors for recurrence of major depression / H. M. van Loo, S. H. Aggen, C. O. Gardner, K. S. Kendler // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (10). – P. 1685–1693. doi: 10.1017/S0033291717003178.
184. Vaudreuil C. A. H. The morbidity of subthreshold pediatric bipolar disorder: A systematic literature review and meta-analysis / C. A. H. Vaudreuil, S. V. Faraone, M. Di Salvo [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2018. – Vol. 21 (1). P. 16–27. doi: 10.1111/bdi.12734.
185. Vieta E. Bipolar disorder / E. Vieta, M. Berk, T. G. Schulze, I. Grande // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4. – Article number: 18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8.
186. Vieta E. Early Intervention in Bipolar Disorder / E. Vieta, E. Salagre, I. Grande [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175 (5). – P. 411–426. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972.
187. Walker J. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies / J. Walker, K. Burke, M. Wanat [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48 (14). – P. 2285–2298. doi: 10.1017/S0033291718000624.
188. Wan L. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases / L. Wan, Y. Li, Z. Zhang [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8 (1). – Article number: 242. doi: doi.org/10.1038/s41398-018-0276-6.
189. Weissman M. M. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study / M. M. Weissman, P. Wickramaratne, Y. Nomura [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62 (1). – P. 29–36. doi: 10.1001/archpsyc.62.1.29.
190. Weissman M. M. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression / M. M. Weissman, O. O. Berry, V. Warner [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (9). – P. 970–977. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1586.
191. Weissman M. M. Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity / M. M. Weissman, P. Wickramaratne, K. R. Merikangas [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41 (12). – P. 1136–1143. doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790230022003.
192. Weissman M. M. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University–National Institute of Mental Health Collaborative Study / M. M. Weissman, E. S. Gershon, K. K. Kidd // *Archives of General Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41 (1). – P. 13–21. doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790120015003.
193. Wen Y. Risk Prediction Modeling on Family-Based Sequencing Data Using a Random Field Method / Y. Wen, A. Burt, Q. Lu // *Genetics*. – 2017 – Vol. 207 (1). – P. 63–73. doi: 10.1534/genetics.117.199752.

194. Wender P. H. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders / P. H. Wender, S. S. Kety, D. Rosenthal // *Archives of General Psychiatry*. – 1986. – Vol. 43 (10). – P. 923–929. doi: 10.1001/archpsyc.1986.01800100013003.
195. Williamson D. E. A case-control family history study of depression in adolescents / D. E. Williamson, N. D. Ryan, B. Birmaher [et al.] // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1995. – Vol. 34 (12). – P. 1596–1607. doi: 10.1097/00004583-199512000-00010
196. World Health Organization [официальный сайт]. Fact Sheets. Depression. – URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения : 10.11.2020).
197. World Health Organization. Preventing Suicide: A Global Imperative. Geneva, WHO Press, 2014. – 92 p.
198. Xiao L. Does early and late life depression differ in residual symptoms, functioning and quality of life among the first-episode major depressive patients / L. Xiao, J. J. Zhou, Y. Feng [et al.] // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 47. – Article number: 101843. doi: 10.1016/j.ajp.2019.101843.
199. Yang Y. H. Methionine synthase 2756AA polymorphism is associated with the risk of cognitive impairment in patients with late-life depression / Y. H. Yang, C. C. Chiu, H. W. Teng [et al.] // *Asia-Pacific Psychiatry*. – 2017. – Vol. 9 (1). – Article nuber: e12242. doi: 10.1111/appy.12242.
200. Zaninotto L. A meta-analysis of temperament and character dimensions in patients with mood disorders: Comparison to healthy controls and unaffected siblings / L. Zaninotto, M. Solmi, T. Toffanin [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 194. – P. 84–97. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.077.
201. Zhu X. One gene, many neuropsychiatric disorders: lessons from Mendelian diseases / X. Zhu, A. C. Need, S. Petrovski, D. B. Goldstein // *Nature Neuroscience*. – 2014. – Vol. 17 (6). – P. 773–781. doi: 10.1038/nn.3713.
202. Zimmerman M. Diagnosing major depressive disorder VII: family history as a diagnostic criterion / M. Zimmerman, J. B. McGlinchey, D. Young, I. Chelminski // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2006. – Vol. 194 (9). – P. 704–707. doi: 10.1097/01.nmd.0000235778.20925.12.
203. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies / E. Zintzaras // *Psychiatric Genetics*. – 2006. – Vol. 16 (3). – P. 105–115. doi: 10.1097/01.ypg.0000199444.77291.e2.