

Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия

Г.В. Рукавишников¹, Е.Д. Касьянов¹, А.С. Ракитко², В.В. Ильинский², Л.В. Малышко¹, Н.Г. Незнанов^{1,3}, А.О. Кибитов¹, Г.Э. Мазо¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Генотек», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Выделение общих звеньев этиопатогенеза депрессии и аутоиммунных заболеваний может быть перспективным для выбора новых мишеней терапевтического воздействия, в частности, при резистентных к антидепрессивной терапии состояниях.

Целью данного исследования было изучение связи полигенных шкал риска (Polygenic Risk Score — PRS) наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 4 520 клиентов российской частной генетической компании Genotek (женщины — 50,4 %; средний возраст участников — 36,8 (S.D. = 9,8) лет). По результатам фенотипирования была получена информация о наличии критериев депрессии по DSM-5 у 17,8 % ($n = 803$) участников; биполярной депрессии — у 8,1 % ($n = 366$); генерализованного тревожного расстройства (ГТР) — у 12,3 % ($n = 557$). Об эпизоде ангедонии, длительность которого превышала 2 недели в течение жизни, сообщили 57,6 % ($n = 2604$) участников. Шкала PRS была использована для анализа генетической взаимосвязи между психическими расстройствами и аутоиммунными заболеваниями. С учетом эпидемиологических данных для поиска генетических ассоциаций нами были выбраны три основных аутоиммунных фенотипа: ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС) и болезнь Крона (БК).

Результаты. Фенотип ГТР показал наибольшее число значимых ассоциаций, причем для всех аутоиммунных заболеваний. Также было показано наличие значимых ассоциаций для РА с фенотипами «Самоопрос-депрессия», «Самоопрос — биполярная депрессия» и «Самоопрос-ГТР»; для БК с фенотипами «Самоопрос-ангедония», «Самоопрос-ГТР» и РС с фенотипом «Самоопрос-ГТР». Значимые ассоциации были выявлены для фенотипа ангедонии и БК. При поправке на множественные сравнения значимость отмечалась для ассоциаций РА с фенотипом «Самоопрос-депрессия» и БК и РС с «Самоопрос-ГТР».

Заключение. В проведенном нами исследовании были получены значимые результаты ассоциаций PRS для всех вариантов аутоиммунной патологии. Формирование четких фенотипов депрессии повышает вероятность выделения специфических ассоциаций для коморбидных заболеваний, что дает больше возможностей для применения их в том числе и в терапевтическом процессе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтическая резистентность, депрессия, аутоиммунные заболевания, воспаление, полигенные шкалы риска, коморбидность

КОНТАКТЫ: Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Ракитко Александр Сергеевич, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734
Ильинский Валерий Владимирович, valery@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-4377-2759
Малышко Лариса Владимировна, lora5497@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5470-4359
Незнанов Николай Григорьевич, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206
Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Ильинский В.В., Малышко Л.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 2–9. —

DOI: 10.21265/PSYPH.2023.54.33.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 20-15-00132-П.

Associations of Polygenic Risk Scores for Autoimmune Diseases with Affective Disorders Phenotypes: In Search of New Mechanisms for Therapeutic Intervention

G.V. Rukavishnikov¹, E.D. Kasyanov¹, A.S. Rakitko², V.V. Ilinsky², L.V. Malyshko¹, N.G. Neznanov^{1,3}, A.O. Kibitov¹, G.E. Mazo¹

¹ Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² Genotek Ltd., Moscow, Russia

³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Identification of shared etiopathogenetic links of depression and autoimmune diseases may be promising for the selection of new therapeutic targets, in particular in conditions resistant to antidepressant therapy.

The aim of this study was: to evaluate the associations of polygenic risk scores (PRS) for most prevalent autoimmune diseases with affective disorders phenotypes.

Material and methods. The study involved 4,520 clients of the Russian private genetics company "Genotek" (women — 50.4 %; average age of participants — 36.8 (S.D. = 9.8) years). Phenotyping results revealed the DSM criteria for depression in 17.8 % ($n = 803$) of participants; bipolar depression — in 8.1 % ($n = 366$); generalized anxiety disorder (GAD) — in 12.3 % ($n = 557$). A lifetime episode of anhedonia greater than 2 weeks was reported by 57.6 % ($n = 2604$) of participants. The PRS was used to analyze the genetic relationship between psychiatric disorders and autoimmune diseases. Considering epidemiological data, we selected three most prevalent autoimmune phenotypes to search for genetic associations: rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (MS) and Crohn's disease (CD).

Results. The GAD phenotype showed the largest number of significant associations for all autoimmune diseases. It was also shown that there were significant associations for RA with the phenotypes "Self-survey-depression", "Self-survey-bipolar depression" and "Self-survey-GAD"; for CD with the phenotypes "Self-survey-anhedonia", "Self-survey-GAD"; and MS with the "Self-survey-GAD" phenotype. Significant associations were found for the anhedonia phenotype and CD. When adjusted for multiple comparisons, significance was noted for the associations of RA with the "Self-survey-Depression" phenotype and CD and MS with the "Self-survey-GAD" phenotype.

Conclusion. Our study showed significant PRS associations for all types of autoimmune pathology. The identification of clear depressive phenotypes increases the likelihood of identifying specific associations for comorbid diseases, which provides more opportunities for their further use, including in the therapeutic process.

KEY WORDS: therapeutic resistance, depression, autoimmune diseases, inflammation, polygenic risk scores, comorbidity

CONTACTS: Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Kasyanov Evgeny Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Rakitko Alexander Sergeevich, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734
Ilinsky Valery Vladimirovich, valery@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-4377-2759
Malyshko Larisa Vladimirovna, lora5497@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5470-4359
Neznanov Nikolay Grigorievich, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206
Kibitov Alexander Olegovich, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Rakitko A.S., Ilinsky V.V., Malyshko L.V., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E. Associations of polygenic risk scores for autoimmune diseases with affective disorders phenotypes: in search of new mechanisms for therapeutic intervention // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 2–9. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.54.33.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-15-00132-P.

Введение

Депрессия — хроническое инвалидизирующее заболевание, сопряженное с выраженным снижением качества жизни и сокращением ее продолжительности [1]. Причинами высоких показателей инвалидизации и смертности при депрессии являются не только особенности клинического течения заболевания и, например, суициды, но и высокая частота ассоциации депрессивного расстройства с соматическими заболеваниями [2–4]. При этом наличие сопутствующей соматической патологии снижает вероятность достижения ремиссии и в значительной степени ухудшает ответ на антидепрессивную терапию [2–4]. В данном контексте особый интерес представляют высокие показатели коморбидности аутоиммунных заболеваний и психической патологии. Так, по данным метаанализов и систематических обзоров, диагноз депрессии отмечался у 16,8 % пациентов с ревматоидным артритом; симптомы депрессии были представлены у 21–25,2 % пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, а у пациентов с рассеянным склерозом

достигали 59,6 % [5–10]. Изучение данных взаимосвязей важно, поскольку аутоиммунные заболевания характеризуются хроническими воспалительными процессами, которые могут способствовать ухудшению ответа на терапию [11, 12]. В то же время известно, что и терапевтически резистентные депрессии (ТРД) сопряжены с наличием системного хронического воспаления и повышенным риском развития аутоиммунной патологии [11, 13]. Так, у пациентов с депрессией отмечено повышение показателей провоспалительных цитокинов (СРБ, IL-6, ФНО) и снижение уровней противовоспалительных факторов (IL-10, BDNF) [12].

Несмотря на наличие данных о том, что повышение показателей провоспалительных цитокинов при депрессии может быть предиктором как худшего ответа на лечение, так и риска соматической патологии [11], в настоящее время отсутствует четкое понимание общих механизмов развития депрессии и аутоиммунной патологии. Выделение подобных общих звеньев этиопатогенеза могло бы быть перспективным, в том числе и для выбора новых мишеней терапевтического воздействия. По результатам

уже имеющихся исследований было показано, что главные комплексы гистосовместимости и лейкоцитарные антигены, скорее всего, не играют значимой роли в коморбидности депрессии и аутоиммунной патологии [14]. Однако общие риски депрессии и аутоиммунных заболеваний могут быть представлены на генетическом уровне [14].

Одним из методов поиска генетических ассоциаций между коморбидными состояниями является построение полигенных шкал риска (Polygenic Risk Score — PRS). Шкалы PRS уже зарекомендовали себя как надежный инструмент предикции риска различных соматических заболеваний и приобретают все больше значимости и в области психиатрии [15]. Ранее были проведены несколько исследований по поиску плейотропных генетических вариантов для депрессивного расстройства и аутоиммунных заболеваний, включая работу UK Biobank [14], но их результаты оказались весьма противоречивы. То же касается и исследований PRS при терапевтически резистентных депрессиях [16]. Есть вероятность, что это может быть связано с использованием переменных фенотипов оценки наличия депрессии и ответа на терапию [14, 17]. Депрессия, включая ее резистентные формы, является крайне гетерогенным состоянием и может быть представлена в рамках различных аффективных расстройств (уни-/биполярная депрессия), поэтому проблема выбора надежных и отражающих клинические реалии фенотипов является одной из ключевых для дальнейших генетических исследований [17]. При этом наиболее рациональным для работы с большими выборками представляется использование электронных диагностических опросников, основанных на диагностических критериях DSM-5/МКБ-10 [17].

В связи с вышеуказанным целью данного исследования было изучение связи полигенных шкал риска (PRS) наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств.

Материал и методы

Дизайн и участники исследования

В исследовании приняли участие 6 178 клиентов российской частной генетической компании Genotek. Лица, не соответствующие возрастным критериям (младше 18 лет), имеющие ненормальный рост и вес (за пределами 140–220 см и 40–150 кг соответственно), были исключены из исследования. Из оставшихся 5 795 участников только 5 724 заполнили онлайн-анкету исследования. Кроме того, все пары близких родственников (до трех степеней родства) были идентифицированы на основе генетических данных с помощью PRIMUS 16 и исключены из исследования. Из оставшихся 5 116 участников только 4 520 прошли контроль качества GWAS.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева (протокол № 7 от 22.06.2017)

и комитетом по этике ООО «Генотек» (протокол № 12 от 26.10.2019), все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники согласились принять участие и предоставить свою генетическую информацию для исследования, а также заполнили онлайн-анкету, размещенную на веб-сайте Genotek (www.genotek.ru).

Фенотипирование

Фенотипирование участников происходило в сети Интернет с использованием оригинального скринингового теста, основанного на диагностических критериях DSM-5 для депрессивного, биполярного и генерализованного тревожного расстройств [18]. Фенотип ангедонии определяли у участников исследования с помощью вопроса, основанного на критерии DSM-5 для ангедонии в рамках депрессивного расстройства: «Был ли у Вас период (2 недели и более), в течение которого Вы получали гораздо меньше удовольствия от того, что приносило удовольствие раньше?». По результатам ответов (да или нет) происходила стратификация участников по наличию или отсутствию лонгитюдного фенотипа ангедонии соответственно.

Генотипирование

Образцы ДНК участников, полученные из биобразцов (слюна), были генотипированы на микрочипах Illumina Infinium Global Screening Array (GSA) v1.0/v2.0/v3.0. Обработку сканированных изображений и коллинг генотипов осуществляли с помощью программного обеспечения GenomeStudio® 2.0. Для определения генотипов в позициях, которые не представлены на микрочипе, было проведено импутирование на основании неравновесного сцепления (Linkage Disequilibrium) с использованием программы beagle 5.1 [19] с двумя референсными панелями: 1 000 Genomes [20] и Haplotype Reference Consortium [20, 21]. В дальнейшем анализе использованы позиции, которые получили высокую метрику качества импутирования $DR2 < 0,7$. Мультиаллельные замены исключены из дальнейшего анализа. Для повышения качества анализа проведен контроль качества согласно современным критериям [22].

Полигенные шкалы риска

Шкалы PRS были использованы для анализа генетической взаимосвязи между психическими расстройствами и аутоиммунными заболеваниями. С учетом эпидемиологических данных [23] для поиска генетических ассоциаций нами были выбраны три основных аутоиммунных фенотипа, для которых имеются сводные статистики широкомасштабных GWAS в Британском биобанке (UK Biobank) [15]: ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС) и болезнь Крона (БК). Для генерации PRS использовали программное обеспечение PRSice-2 [24]. Шкалы PRS были исследованы на предмет связи с психическими расстройствами в наборе данных с использованием

модели логистической регрессии, включающей пять основных компонентов, полученных методом многомерного шкалирования (MDS). Были построены дополнительные модели с использованием только ковариат (возраст, пол, 15 компонентов MDS) для сравнительной оценки генетических (PRS.R2) и других (Null.R2) факторов и полные модели, учитывающие обе группы факторов (Full.R2). При проведении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Результаты

Описание выборки

В исследовании приняли участие 4 520 человек, из которых 50,4 % ($n = 2280$) были женского пола. Средний возраст участников составил 36,8 (S.D. = 9,8) лет.

По результатам фенотипирования была получена информация о наличии критериев депрессии по DSM-5 у 17,8 % ($n = 803$) участников, о критериях биполярной депрессии — у 8,1 % ($n = 366$) участников, ГТР — у 12,3 % ($n = 557$) участников. Об эпизоде ангедонии, длительность которого превышала 2 недели в течение жизни, сообщили 57,6 % ($n = 2 604$) участников.

Поиск генетических ассоциаций

Основные результаты ассоциации фенотипов депрессии с PRS аутоиммунных заболеваний представлены в табл. 1. В исследовании использованы фенотипы как моно-, так и биполярной депрессии. Последний важен в том числе и в контексте ответа на терапию, поскольку пациенты с биполярной депрессией ввиду трудностей диагностики зачастую получают неадекватное лечение [25, 26]. Более того, имеются сведения, что для пациентов с биполярной депрессией в большей степени характерны проявления иммуно-метаболических нарушений [27].

Анализ показал наличие значимых ассоциаций для РА с фенотипами «Самопрос-депрессия», «Самопрос — биполярная депрессия» и «Самопрос-ГТР»; для БК с фенотипами «Самопрос-ангедония», «Самопрос-ГТР»; и РС с фенотип «Самопрос-ГТР».

Поскольку ангедония является одним из ключевых симптомов депрессии, зачастую наиболее трудно поддающимся терапии и сопряженным с выраженным снижением качества жизни, нами был проведен отдельный анализ взаимосвязей для фенотипа ангедонии и PRS аутоиммунных заболеваний (табл. 2). Значимые ассоциации были выявлены для фенотипа ангедонии и БК.

Таблица 1. Связь PRS аутоиммунных заболеваний и различных фенотипов депрессии

Table 1. Associations of autoimmune disease PRS with different depression phenotypes

Фенотип	Пороговое значение	PRS.R2	Full.R2	Null.R2	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p-значение	Num_SNP	Аутоиммунные заболевания
Самопрос — биполярная депрессия	0,391	0,0047	0,0529	0,0482	4 139	1 551,720	0,0076	194 625	Ревматоидный артрит
	0,000	0,0009	0,0492	0,0482	-14,9381	12,574	0,2348	165	Болезнь Крона
	0,000	0,0014	0,0496	0,0482	7,53972	5,1485	0,1431	229	Рассеянный склероз
Самопрос-депрессия	0,0359	0,0042	0,0655	0,0613	1036,040	337,966	0,0022	34 135	Ревматоидный артрит
	0,107	0,0014	0,0627	0,0613	556,248	309,677	0,0725	78 125	Болезнь Крона
	0,0159	0,0010	0,0623	0,0613	162,710	105,621	0,1234	16 522	Рассеянный склероз

Примечания. PRS.R2 — доля дисперсии, объясняемая PRS; Full.R2 — доля дисперсии, объясняемая полной моделью; Null.R2 — доля дисперсии, объясняемая дополнительными факторами; Num_SNP — число однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), включенных в модель.

Таблица 2. Связь PRS аутоиммунных заболеваний и фенотипа ангедонии

Table 2. Associations of autoimmune disease PRS with anhedonia phenotype

Фенотип	Пороговое значение	PRS.R2	Full.R2	Null.R2	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p-значение	Num_SNP	Аутоиммунные заболевания
Самопрос-ангедония	0,0062	0,0013	0,0234	0,0221	128,33	61,053	0,0356	7 768	Болезнь Крона
	0,0359	0,0009	0,0230	0,0221	432,898	244,399	0,0765	34 096	Ревматоидный артрит
	0,2721	0,0008	0,0228	0,0221	501,306	310,411	0,1063	153 218	Рассеянный склероз

Таблица 3. Связь PRS аутоиммунных заболеваний и фенотипа ГТР**Table 3.** Associations of autoimmune disease PRS with GAD phenotype

Фенотип	Пороговое значение	PRS.R2	Full.R2	Null.R2	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p-значение	Num_SNP	Аутоиммунные заболевания
Самоопрос-ГТР	0,0023	0,005	0,0696	0,0646	188,121	60,952	0,002	3 304	Болезнь Крона
	0,0059	0,0057	0,0703	0,0646	238,49	72,401	0,0009	7 283	Рассеянный склероз
	0,0334	0,0029	0,0675	0,0646	882,573	375,267	0,0187	32 238	Ревматоидный артрит

Другим важным фактором, осложняющим терапевтический ответ и связанным как с депрессией, так и с большим числом соматических заболеваний, является тревога. ГТР зачастую коморбидно депрессии и может вызывать трудности при диагностике и правильном подборе терапии. Ассоциации для фенотипа ГТР и PRS аутоиммунных заболеваний представлены в табл. 3.

Фенотип ГТР показал наибольшее число значимых ассоциаций, причем они представлены для всех рассматриваемых аутоиммунных заболеваний. При этом при поправке на множественные сравнения значимость отмечалась только для ассоциаций РА с фенотипом «Самоопрос-депрессия» БК и РС с фенотипом «Самоопрос-ГТР».

Обсуждение

На основании имеющихся данных о коморбидности депрессии и аутоиммунных заболеваний был проведен поиск генетических ассоциаций между указанными состояниями с использованием PRS аутоиммунных заболеваний и различных фенотипов аффективных расстройств.

Для всех выбранных аутоиммунных заболеваний нами были получены значимые ассоциации с различными фенотипами аффективных расстройств. При этом наибольшее число значимых ассоциаций с PRS аутоиммунных заболеваний было выявлено нами для фенотипа ГТР. Используемые нами варианты фенотипирования аффективных расстройств были основаны на диагностических критериях депрессивного и тревожного расстройств и достаточно специфичны, что, как полагается в существующих работах, позволяет определить более обоснованные взаимосвязи [14]. При этом использованный нами метод электронного фенотипирования позволяет получить более специфичные фенотипы с меньшими потерями в количестве выборки [18]. В перспективе подобный подход к фенотипированию дает возможность получить дополнительные данные, в том числе и в отношении терапии за счет включения информации о терапевтическом ответе и вариантах проводимого лечения.

Фенотип ГТР показал наиболее значимые ассоциации для РС и БК. По данным метаанализа, тревога отмечается у больных РС с умеренно высокой частотой, однако большинство исследователей используют для ее оценки преимущественно самоопросники (в частности, HADS-A), и только в одном исследовании

оценку проводил врач с использованием критериев МКБ-10 [28]. Изучение наследуемости депрессии у пациентов с РС дало противоречивые результаты. Так, в большинстве исследований не было выявлено значимых ассоциаций между семейной историей депрессии и РС-ассоциированным депрессивным расстройством [9]. При этом в отдельных работах отмечаются перспективы в изучении протективной роли аллеля аполипопротеина е*2 в снижении депрессивных симптомов при РС [29]. Исследования полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга не показали его значимой ассоциации с депрессией при РС [30].

Болезнь Крона была второй нозологией, наиболее значимо ассоциированной с фенотипом «Самоопрос-ГТР». Предыдущие работы по изучению генетических ассоциаций депрессии и воспалительных заболеваний кишечника с использованием метода менделевской рандомизации показали интересные результаты: генетическая предрасположенность к депрессии повышала риск БК, в то время как предрасположенность к БК не влияла на риск депрессии [31]. На основании данных GWAS-анализа депрессии в российской популяции ранее была показана критическая роль гена MAGI2 rs73137258 [32] для риска формирования депрессивных нарушений. Интересным является то, что функциональный профиль данного гена также связан с рядом механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника, включая БК [33]. В то же время механизмы, лежащие в основе данной коморбидности, в настоящее время остаются не до конца понятны: предполагается, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) и повышенная активность симпатической нервной систем способствуют секреции провоспалительных цитокинов, а также нарушениям моторики и проницаемости кишечника, что ведет к формированию хронического воспалительного процесса и воспалительных заболеваний кишечника [31]. Вовлеченность ГГН-оси как основного регулятора стрессового ответа может объяснять то, что наиболее выраженные ассоциации аутоиммунных заболеваний связаны именно с проявлениями тревоги. Также обращает на себя внимание, что БК была ассоциирована с фенотипом ангедонии.

Фенотип депрессии в проведенном нами исследовании был значимо ассоциирован с РА. При этом без поправки на множественные сравнения РА был нозологией, наиболее часто ассоциированной с фенотипами психических заболеваний, также показав

значимые результаты для биполярной депрессии и ГТР. Хотя в клинической практике для РА установлены наиболее высокие показатели по коморбидности с депрессией [5], менделевский анализ не показал связи риска депрессии у пациентов с РА и показателями 28 провоспалительных цитокинов [34].

Выявленные нами связи представляют интерес и по той причине, что проведенные ранее исследования GWAS в отношении ответа на антидепрессивную терапию показали связь резистентности к лечению с генетическими вариантами иммунных путей [16]. Так, указывается на возможную связь с ТРД гена LTB, который отвечает за иммунный ответ и играет значимую роль в развитии аутоиммунных и метаболических нарушений [35]. Общие биологические патогенетические звенья между депрессией и аутоиммунными заболеваниями могут быть в дальнейшем использованы для новых вариантов этиотропной терапии. Так, растет число исследований по применению для терапии резистентной депрессии противовоспалительных препаратов, в том числе и применяемых в лечении аутоиммунных заболеваний. Отдельные сведения об эффективной аугментации антидепрессантов представлены для миноциклина и инфликсимаба, но с довольно противоречивыми результатами [36].

Подобные трудности в оценке эффективности терапевтического воздействия на общие биологические звенья патогенеза депрессии и аутоиммунных заболеваний могут указывать на то, что существуют и другие факторы, способные влиять на коморбидность данных состояний. Так, средовые и социодемографические характеристики пациентов в значительной степени влияют на развитие и тревожно-депрессивных, и аутоиммунных заболеваний [7]. Риск развития депрессии при аутоиммунных заболеваниях может быть сопряжен со снижением физической активности, нарушениями питания, побочными эффектами терапии, также значимую роль могут играть социодемографические характеристики пациентов и особенности стрессового влияния в течение жизни, включая раннюю детскую травму [7]. Предполагается, что в коморбидности депрессии и аутоиммунной патологии сочетаются проявления как горизонтальной, так и вертикальной плейотропии [37]: в первом случае общие генетические варианты отвечают за схожие воспалительные механизмы, лежащие в основе психической и соматической па-

тологии; во втором — определенные внешние факторы обуславливают эффекты генетических вариантов на формирование тех или иных признаков [14].

Таким образом, для дальнейшего использования механизмов взаимосвязи депрессии и аутоиммунных заболеваний в терапевтическом процессе целесообразно проведение дальнейших исследований, которые, с одной стороны, принимали бы во внимание гетерогенность депрессивного расстройства с учетом ответа на терапию и пользовались едиными фенотипическими оценками, а с другой — учитывали бы многообразие влияющих на коморбидность внешних факторов. Перспективным в данных случаях, в контексте накопления сведений о генетических вариантах различных заболеваний, может быть использование методов оценки причинно-следственных связей, таких как менделевская рандомизация [38].

Ограничения

Настоящий анализ носил преимущественно разведочный характер, поэтому ряд ассоциаций рассматривался нами без поправки на множественные сравнения. Также не выполнялась оценка ассоциаций с учетом пола и возраста.

Заключение

В проведенном нами исследовании по оценке связи PRS трех распространенных аутоиммунных заболеваний и фенотипов аффективных расстройств были получены значимые результаты для всех вариантов аутоиммунной патологии. Результаты указывают на то, что формирование четких фенотипов депрессии повышает вероятность выделения специфических ассоциаций для коморбидных заболеваний, что дает больше возможностей для использования их в том числе и в терапевтическом процессе. В то же время в данных случаях общие генетические варианты, по всей видимости, играют лишь частную роль в формировании взаимосвязей между психической и соматической патологией, и в перспективе необходимо учитывать влияние различных внешних факторов. Для лучшего понимания механизмов коморбидности депрессии и аутоиммунных заболеваний требуются дальнейшие исследования, учитывающие особенности анамнеза, социально-демографических характеристик и внешних факторов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. WHO. Depressive disorder (depression). – 31 March, 2022. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed September 3, 2023).
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск // Успехи физиологических наук. – 2017. – № 4 [48]. – С. 29–39.
3. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2018. – № 12 [90]. – С. 122–132. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
4. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 1 [119]. – С. 89–96. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189>
1. WHO. Depressive disorder (depression). – 31 March, 2022. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed September 3, 2023).
2. Neznanov N.G., Mazo G.E., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O. Depressija kak prediktor somaticheskikh zabolevanij: patofiziologicheskie predposylki i geneticheskij risk // Uspehi fiziologicheskikh nauk. – 2017. – № 4 [48]. – С. 29–39.
3. Neznanov N.G., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V., Mazo G.E. Prognosticheskaja rol' depressii v kachestve prediktora manifestacii hronicheskikh somaticheskikh zabolevanij // Terapevticheskij arhiv. – 2018. – № 12 [90]. – С. 122–132. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
4. Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E., Neznanov N.G. Geneticheskaja determinirovanost' komorbidnosti depressii i somaticheskikh zabolevanij // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – № 1 [119]. – С. 89–96. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189>

5. Рукавишников Г.В., Мазуров В.И., Незнанов Н.Г. и др. Ревматоидный артрит и депрессия: общие патофизиологические механизмы // Клиническая медицина. – 2019. – № 8–9 (97). – С. 586–591. – <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2019-97-8-9-586-591>
6. Рукавишников Г.В., Смирнова А.А., Незнанов Н.Г. и др. Общие патофизиологические механизмы системной красной волчанки и аффективных расстройств // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. – 2021. – № 2 (13). – С. 5–14. – <https://doi.org/10.17816/mechnikov61262>
7. Рукавишников Г.В., Ракитко А.С., Касьянов Е.Д. и др. Связь депрессии и тревоги с соматическими заболеваниями: роль негативных внешних факторов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – № 4–2 (123). – С. 74–80. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304274>
8. Bisgaard T.H., Allin K.H., Keefer L. et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 19. – Pp. 717–726. – <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
9. Solaro C., Gamberinim G., Masuccio F.G. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment // CNS drugs. – 2018. – Vol. 32 (2). – Pp. 117–133. – <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
10. Matcham F., Rayner L., Steer S., Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology (Oxford, England). – 2013. – Vol. 52 (12). – Pp. 2136–2148. – <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>
11. Chan V.K.Y., Luo H., Chan S.S.M. et al. Treatment-resistant depression and risk of autoimmune diseases: evidence from a population-based cohort and nested case-control study // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (76). – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02383-9>
12. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 29, no. 24 (1). – Art. 578. – <https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
13. Berk M., Williams L.J., Jacka F.N. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? // BMC Med. – 2013. – Vol. 12 (11). – Art. 200. – <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
14. Glanville K.P., Coleman J.R.I., O'Reilly P.F. et al. Investigating Pleiotropy Between Depression and Autoimmune Diseases Using the UK Biobank // Biological psychiatry global open science. – 2021. – Vol. 1 (1). – Pp. 48–58. – <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.03.002>
15. Thompson D.J., Wells D., Selzam S. et al. UK Biobank release and systematic evaluation of optimised polygenic risk scores for 53 diseases and quantitative traits. – 2022, June. – <https://doi.org/10.1101/2022.06.16.22276246>
16. Li Q.S., Tian C., Hinds D. et al. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression // Transl Psychiatry. – 2020. – Vol. 10 (360). – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01035-6>
17. Касьянов Е.Д., Ракитко А.С., Рукавишников Г.В. и др. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциаций при депрессии: критическая роль фенотипирования // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2022. – № 1 (122). – С. 50–61. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150>
18. Касьянов Е.Д., Вербицкая Е.В., Ракитко А.С. и др. Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM–5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2022. – № 6–2 (122). – С. 64–70. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>
19. Browning S.R., Browning B.L. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 81 (5). – Pp. 1084–1097. – <https://doi.org/10.1086/521987>
20. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526. – Pp. 68–74. – <https://doi.org/10.1038/nature15393>
21. McCarthy S., Das S., Kretzschmar W. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation // Nat Genet. – 2016. – Vol. 48 (10). – Pp. 1279–1283. – <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
22. Marees A.T., de Kluiver H., Stringer S. et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis // Int J Methods Psychiatr Res. – 2018. – Vol. 27 (2). – e1608. – <https://doi.org/10.1002/mpr.1608>
23. Andersson N.W., Gustafsson L.N., Okkels N. et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study // Psychol Med. – 2015. – Vol. 45 (16). – Pp. 3559–3569. – <https://doi.org/10.1017/S0033291715001488>
24. Choi S.W., Mak T.S.-H., O'Reilly P.F. Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses // Nat Protoc. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 2759–2772. – <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
25. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 11 (2). – С. 72–81.
26. Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? // Curr Opin Psychiatry. – 2010. – Vol. 23. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333e132>
27. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // Biol Psychiatry. – 2020. – Vol. 88 (5). – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
28. Peres D.S., Rodrigues P., Viero F.T. et al. Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav Immun Health. – 2022. – Vol. 6 (24). – Art. 100484. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
29. Julian L.J., Vella L., Frankel D. et al. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis // Mult Scler. – 2009. – Vol. 15 (3). – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1177/1352458508099478>
5. Rukavishnikov G.V., Mazurov V.I., Neznanov N.G. i dr. Revmatoidnyy artrit i depressiya: obshchie patofiziologicheskie mekhanizmy // Klinicheskaya medicina. – 2019. – № 8–9 (97). – S. 586–591. – <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2019-97-8-9-586-591>
6. Rukavishnikov G.V., Smirnova A.A., Neznanov N.G. i dr. Obshchie patofiziologicheskie mekhanizmy sistemoj krasnoj volchanki i affektivnyh rasstrojstv // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova. – 2021. – № 2 (13). – S. 5–14. – <https://doi.org/10.17816/mechnikov61262>
7. Rukavishnikov G.V., Rakit'ko A.S., Kas'janov E.D. i dr. Svjaz' depressii i trevogi s somaticheskimi zabolovanijami: rol' negativnyh vneshnih faktorov // Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski. – 2023. – № 4–2 (123). – S. 74–80. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304274>
8. Bisgaard T.H., Allin K.H., Keefer L. et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 19. – Pp. 717–726. – <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
9. Solaro C., Gamberinim G., Masuccio F.G. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment // CNS drugs. – 2018. – Vol. 32 (2). – Pp. 117–133. – <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
10. Matcham F., Rayner L., Steer S., Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology (Oxford, England). – 2013. – Vol. 52 (12). – Pp. 2136–2148. – <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>
11. Chan V.K.Y., Luo H., Chan S.S.M. et al. Treatment-resistant depression and risk of autoimmune diseases: evidence from a population-based cohort and nested case-control study // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (76). – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02383-9>
12. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 29, no. 24 (1). – Art. 578. – <https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
13. Berk M., Williams L.J., Jacka F.N. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? // BMC Med. – 2013. – Vol. 12 (11). – Art. 200. – <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
14. Glanville K.P., Coleman J.R.I., O'Reilly P.F. et al. Investigating Pleiotropy Between Depression and Autoimmune Diseases Using the UK Biobank // Biological psychiatry global open science. – 2021. – Vol. 1 (1). – Pp. 48–58. – <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.03.002>
15. Thompson D.J., Wells D., Selzam S. et al. UK Biobank release and systematic evaluation of optimised polygenic risk scores for 53 diseases and quantitative traits. – 2022, June. – <https://doi.org/10.1101/2022.06.16.22276246>
16. Li Q.S., Tian C., Hinds D. et al. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression // Transl Psychiatry. – 2020. – Vol. 10 (360). – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01035-6>
17. Kas'janov E.D., Rakit'ko A.S., Rukavishnikov G.V. i dr. Sovremennyye issledovaniya po polnogonomu poisku associacii pri depressii: kriticheskaja rol' fenotipirovaniya // Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2022. – № 1 (122). – S. 50–61. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150>
18. Kas'janov E.D., Verbičskaja E.V., Rakit'ko A.S. i dr. Validacija skrininogovogo testa, osnovannogo na kriterijah DSM–5, metodom cifrovogo fenotipirovaniya na rossijskoj populjacii // Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2022. – № 6–2 (122). – S. 64–70. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>
19. Browning S.R., Browning B.L. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 81 (5). – Pp. 1084–1097. – <https://doi.org/10.1086/521987>
20. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526. – Pp. 68–74. – <https://doi.org/10.1038/nature15393>
21. McCarthy S., Das S., Kretzschmar W. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation // Nat Genet. – 2016. – Vol. 48 (10). – Pp. 1279–1283. – <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
22. Marees A.T., de Kluiver H., Stringer S. et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis // Int J Methods Psychiatr Res. – 2018. – Vol. 27 (2). – e1608. – <https://doi.org/10.1002/mpr.1608>
23. Andersson N.W., Gustafsson L.N., Okkels N. et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study // Psychol Med. – 2015. – Vol. 45 (16). – Pp. 3559–3569. – <https://doi.org/10.1017/S0033291715001488>
24. Choi S.W., Mak T.S.-H., O'Reilly P.F. Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses // Nat Protoc. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 2759–2772. – <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
25. Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaja terapija depressivnoj fazy pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve // Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 11 (2). – S. 72–81.
26. Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? // Curr Opin Psychiatry. – 2010. – Vol. 23. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328333e132>
27. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // Biol Psychiatry. – 2020. – Vol. 88 (5). – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
28. Peres D.S., Rodrigues P., Viero F.T. et al. Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav Immun Health. – 2022. – Vol. 6 (24). – Art. 100484. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
29. Julian L.J., Vella L., Frankel D. et al. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis // Mult Scler. – 2009. – Vol. 15 (3). – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1177/1352458508099478>

30. Santoro M., Nociti V., De Fino C. et al. Depression in multiple sclerosis: effect of brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and disease perception // Eur J Neurol. – 2016. – Vol. 23 (3). – Pp. 630–640. – <https://doi.org/10.1111/ene.12913>
31. Luo J., Xu Z., Noordam R., van Heemst D., Li-Gao R. Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study // J Crohns Colitis. – 2022. – Vol. 16 (4). – Pp. 633–642. – <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab191>
32. Pinakhina D., Yermakovich D., Vergasova E. et al. GWAS of depression in 4,520 individuals from the Russian population highlights the role of MAGI2 (S-SCAM) in the gut-brain axis // Front Genet. – 2023. – Vol. 4 (13). – Art. 972196. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972196>
33. McGovern D.P., Taylor K.D., Landers C. et al. MAGI2 genetic variation and inflammatory bowel disease // Inflamm Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15 (1). – Pp. 75–83. – <https://doi.org/10.1002/ibd.20611>
34. Xiang S., Xu D., Jin Y. et al. The role of inflammatory biomarkers in the association between rheumatoid arthritis and depression: a Mendelian randomization study // Inflammopharmacology. – 2023. Vol. 31 (4). – Pp. 1839–1848. – <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01241-w>
35. Upadhyay V., Fu Y.X. Lymphotoxin signalling in immune homeostasis and the control of microorganisms // Nat Rev Immunol. – 2013. – Vol. 13 (4). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1038/nri3406>
36. Borbély É., Simon M., Fuchs E. et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression // Br J Pharmacol. – 2022. – Vol. 179 (6). – Pp. 1146–1186. – <https://doi.org/10.1111/bph.15753>
37. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Буйкин С.В., Пузырев В.П. Плейотропные эффекты генов предрасположенности многофакторным заболеваниям // Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 13–23.
38. Плотников Д.Ю. Менделевская рандомизация: применение генетической информации в эпидемиологических исследованиях (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – № 2 (9). – С. 158–172. – <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-1>
30. Santoro M., Nociti V., De Fino C. et al. Depression in multiple sclerosis: effect of brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and disease perception // Eur J Neurol. – 2016. – Vol. 23 (3). – Pp. 630–640. – <https://doi.org/10.1111/ene.12913>
31. Luo J., Xu Z., Noordam R., van Heemst D., Li-Gao R. Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study // J Crohns Colitis. – 2022. – Vol. 16 (4). – Pp. 633–642. – <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab191>
32. Pinakhina D., Yermakovich D., Vergasova E. et al. GWAS of depression in 4,520 individuals from the Russian population highlights the role of MAGI2 (S-SCAM) in the gut-brain axis // Front Genet. – 2023. – Vol. 4 (13). – Art. 972196. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972196>
33. McGovern D.P., Taylor K.D., Landers C. et al. MAGI2 genetic variation and inflammatory bowel disease // Inflamm Bowel Dis. – 2009. – Vol. 15 (1). – Pp. 75–83. – <https://doi.org/10.1002/ibd.20611>
34. Xiang S., Xu D., Jin Y. et al. The role of inflammatory biomarkers in the association between rheumatoid arthritis and depression: a Mendelian randomization study // Inflammopharmacology. – 2023. Vol. 31 (4). – Pp. 1839–1848. – <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01241-w>
35. Upadhyay V., Fu Y.X. Lymphotoxin signalling in immune homeostasis and the control of microorganisms // Nat Rev Immunol. – 2013. – Vol. 13 (4). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1038/nri3406>
36. Borbély É., Simon M., Fuchs E. et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression // Br J Pharmacol. – 2022. – Vol. 179 (6). – Pp. 1146–1186. – <https://doi.org/10.1111/bph.15753>
37. Kucher A.N., Babushkina N.P., Bujkin S.V., Puzyrev V.P. Pleiotropnye jeffekty genov predraspolozhennosti mnogofaktornym zabolevaniyam // Molekuljarnaja medicina. – 2013. – № 2. – С. 13–23.
38. Plotnikov D.Ju. Mendelevskaja randomizacija: primenenie geneticheskoi informacii v jepidemiologicheskikh issledovanijah (obzor) // Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij. – 2023. – № 2 (9). – С. 158–172. – <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-1>

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс			республика, край, область		
город			улица		
дом №			корп.	кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					