

Анализ ассоциаций полигенных шкал риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и депрессии: перспективы использования соматических препаратов при коморбидных состояниях

Г.В. Рукавишников¹, Д.Е. Болотова², Е.Д. Касьянов¹, А.С. Ракитько³, Н.Г. Незнанов^{1, 2},
А.О. Кибитов^{1, 2}, Г.Э. Мазо¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Генотек», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель данного исследования — оценка взаимосвязи полигенных шкал риска (Polygenic Risk Scores, PRS) ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциированных биохимических показателей с фенотипами аффективных расстройств.

Материал и методы. Анализ данных был выполнен на выборке из 4 520 клиентов российской частной генетической компании Genotek (женщины составили 50,4 % выборки; средний возраст участников — 36,8 лет (стандартное отклонение (standard deviation, SD) — 9,8 лет). Оценка симптомов депрессии и тревоги была проведена методом онлайн-фенотипирования на основании критериев DSM-5 и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Для поиска генетических ассоциаций были выбраны основные фенотипы ССЗ и ассоциированных с ними биохимических показателей (липидный спектр, омега-3 жирные кислоты) со сводными статистиками в Британском биобанке (UK Biobank).

Результаты. Согласно оценке ассоциаций, полигенная шкала риска ишемического инсульта оказалась эффективной в отношении максимального числа онлайн-фенотипов депрессии и тревоги — 11 (78,6 %) с долей фенотипов симптомов депрессии 82 %. В соответствии с полученными данными, полигенная шкала риска уровня омега-3 жирных кислот увеличивала риск проявления пяти (42,6 %) исследовательских фенотипов, 67 % которых отражают симптомы депрессии. Полигенная шкала риска уровня общего холестерина увеличивала риск проявления двух (14,3 %) фенотипов. При этом обращает на себя внимание то, что наиболее выраженные ассоциации были выявлены для фенотипов атипичных вариантов депрессии.

Выводы. Проведенный анализ показал наличие значимых генетических ассоциаций как для ряда биохимических маркеров (уровень холестерина, омега-3 жирных кислот), так и определенных соматических нозологий (ишемический инсульт) с фенотипами депрессии и тревоги. Использование ряда соматических препаратов с учетом их общих патогенетических «мишеней» (липидный обмен, метаболизм жирных кислот, система ренин-ангиотензин-альдостерон, коагуляционная система) может стать эффективным решением для управления коморбидными состояниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, липидный обмен, полиненасыщенные жирные кислоты, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, полигенные шкалы риска

КОНТАКТЫ: Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036

Болотова Дарья Егоровна, dariabolotova@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3192-1925

Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195

Ракитько Александр Сергеевич, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734

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., Болотова Д.Е., Касьянов Е.Д., Ракитько А.С., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Анализ ассоциаций полигенных шкал риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и депрессии: перспективы использования соматических препаратов при коморбидных состояниях // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 2–9. — DOI: 10.48612/psyph/9urd-73g5-z44z

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Association Analysis of Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Diseases, Associated Biochemistry Characteristics and Depression: Perspectives on the Use of Somatic Drugs in Comorbid Conditions

G.V. Rukavishnikov¹, D.E. Bolotova², E.D. Kasyanov¹, A.S. Rakitko³, N.G. Neznanov^{1, 2},

A.O. Kibitov^{1, 2}, G.E. Mazo¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³ «Genotek» Ltd., Moscow, Russia

SUMMARY

The **aim** of this study was to assess the association between polygenic risk scores (PRS) for a series of cardiovascular diseases (CVDs) and associated biochemistry characteristics with phenotypes of affective disorders.

Material and methods. Data analysis was performed on a sample of 4,520 clients of the Russian private genetic company "Genotek" (women — 50.4 % of the sample; the average age of participants was 36.8 (standard deviation (SD) = 9.8) years). Symptoms of depression and anxiety were assessed using online phenotyping based on DSM-5 criteria and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). To search for genetic associations, the main CVDs phenotypes and associated biochemical parameters (lipid spectrum, omega-3 fatty acids) with summary statistics in the UK Biobank were selected.

Results. Polygenic risk score for ischemic stroke was effective against the maximum number of online phenotypes of depression and anxiety — 11 (78.6 %) with a part of phenotypes with depression symptoms of 82 %. Polygenic risk score for omega-3 fatty acid level increased the risk of manifestation of 5 (42.6 %) research phenotypes, 67 % of which reflect symptoms of depression. Polygenic risk score for total cholesterol level increased the risk of manifestation of 2 (14.3 %) phenotypes. At the same time, it is noteworthy that the strongest associations were identified for the phenotypes of atypical depression variants.

Conclusions. The analysis showed a significant genetic associations for both a series of biochemical markers (cholesterol level, omega-3 fatty acids) and certain somatic nosologies (ischemic stroke) with phenotypes of depression and anxiety. The use of a number of somatic drugs, considering their shared pathological "targets" (lipid metabolism, fatty acid metabolism, the renin-angiotensin-aldosterone system, the coagulation system) can become an effective solution for managing comorbid conditions.

KEYWORDS: depression, cardiovascular diseases, lipid metabolism, polyunsaturated fatty acids, renin-angiotensin-aldosterone system, polygenic risk scores

CONTACTS: Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036

Bolotova Daria Egorovna, dariabolotova@mail.ru, ORCID: 0009-0008-3192-1925

Kasyanov Evgeniy Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195

Rakitko Alexander Sergeevich, rakitko@genotek.ru, ORCID: 0000-0003-0567-7734

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., Bolotova D.E., Kasyanov E.D., Rakitko A.S., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E. Association analysis of polygenic risk scores for cardiovascular diseases, associated biochemistry characteristics and depression: perspectives on the use of somatic drugs in comorbid conditions // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 2–9. — DOI: 10.48612/psyph/9urd-73g5-z44z [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 — одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих психических расстройств, в том числе и ввиду своей высокой коморбидности с сердечно-сосудистыми (ССЗ) и метаболическими заболеваниями [1]. Так, данные метаанализа 26 исследований (1 957 621 участников) пациентов с депрессией острой недостаточности выявили у них повышенный риск мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или иных сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенный риск смертности, ассоциированной с данными состояниями [1]. В то же время депрессия является крайне гетерогенным состоянием, что подчеркивается в большинстве исследований механизмов ее развития и взаимосвязи с другими заболеваниями [2]. Таким образом, взаимовлияние депрессии и сердечно-сосудистой патологии, скорее всего, носит сложный, многофакторный характер, который включает как биологические механизмы, так

и комплекс иных факторов риска (диета, физическая активность, употребление психоактивных веществ и др.) [1].

Отдельный интерес в этом контексте представляет роль терапии при коморбидности депрессии и ССЗ: так, согласно данным метаанализа, у пациентов с ССЗ прием аспирина был связан со снижением риска развития депрессии, в то время как блокаторы кальциевых каналов, диуретики и нитраты таковой, напротив, повышают [3]. Особенности влияния фармакологических факторов и биологически активных веществ в отношении коморбидности и потенциальные возможности применения препаратов при сочетании заболеваний во многом обусловлены комплексными механизмами развития депрессии и ССЗ, включающими как генетический компонент, так и сложные биохимические взаимодействия. Для оценки последних интерес представляет изучение не только собственно заболеваний, но и связанных с ними биохимических показателей (в частности, как для депрессии, так и ССЗ, маркеров липидного обмена) [4].

Полигенные шкалы риска (Polygenic Risk Scores, PRS) в данном случае служат удобным и активно развивающимся средством для выявления потенциальных взаимосвязей между различными нозологиями и позволяют провести оценку ассоциаций как для фенотипов различных нозологий [5, 6], так и для связанных с ними биохимических показателей [7]. Данный подход представляет значительный интерес, поскольку дает возможность комплексно оценить имеющиеся взаимосвязи различных фенотипов депрессии и сердечно-сосудистой патологии, а также возможных сопутствующих биохимических нарушений. Выявленные закономерности при этом могут быть рассмотрены в контексте возможной оптимизации терапевтических подходов и новых вариантов применения лекарственных препаратов при коморбидных состояниях [8].

Таким образом, **целью** данного исследования являлась оценка взаимосвязи полигенных шкал риска ряда ССЗ и ассоциированных биохимических показателей с фенотипами аффективных расстройств.

Материал и методы

Методология исследования с описанием выборки, методов фенотипирования аффективных расстройств и генотипирования подробно отражена в статье «Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия» [5].

Исследование было проведено на выборке из 6 178 клиентов российской частной генетической компании Genotek. Из исследования исключались лица, не соответствовавшие возрастным критериям (младше 18 лет), имевшие ненормальные показатели роста и веса (за пределами 140–220 см и 40–150 кг соответственно). Из оставшихся 5 795 участников только 5 724 в полном объеме заполнили онлайн-анкету исследования. Также все пары близких родст-

венников (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 (доля женщин — 50,4 %, средний возраст (M) — 36,8, стандартное отклонение (standards deviation, SD) — 9,8 лет) прошли контроль качества полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWAS).

Фенотипирование

Определение фенотипов проводили с применением скринингового опросника, основанного на диагностических критериях Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5) и показателей Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [9]. Всего было выделено 14 основных фенотипов: 12 категориальных и 2 количественных — подробный перечень с указанием долей фенотипов в изучаемой выборке представлен в табл. 2 в разделе «Результаты».

Полигенные шкалы риска

Для поиска генетических ассоциаций были выбраны основные фенотипы ССЗ и ассоциированных с ними биохимических показателей (липидный спектр, омега-3 жирные кислоты) со сводными статистиками в Британском биобанке (UK Biobank) (табл. 1).

Шкалы PRS были исследованы на предмет связи с аффективными расстройствами в наборе данных с использованием модели логистической регрессии, включающей пять основных компонентов, полученных методом многомерного шкалирования (Multidimensional scaling, MDS). Были построены дополнительные модели с использованием только ковариат (возраст, пол, 15 компонентов MDS) для

Таблица 1. Фенотипы сердечно-сосудистых заболеваний и биохимических показателей с источниками данных о суммарной статистике (SS) GWAS для построения полигенных шкал риска (PRS)

Table 1. Cardiovascular disease and biochemical phenotypes with GWAS summary statistics (SS) data sources for constructing polygenic risk scores (PRS)

Фенотип	Источник данных о суммарной статистике GWAS
Категориальные фенотипы: заболевания	
Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — узкий фенотип (стенокардия)	https://zenodo.org/record/6631952/files/NARROW_CAD_UKB_WBU.csv.gz?download=1
Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — широкий фенотип (стенокардия, инфаркт и другие проявления)	https://zenodo.org/record/6631952/files/BROAD_CAD_UKB_WBU.csv.gz?download=1
Ишемический инсульт	https://zenodo.org/record/6631952/files/IS_stroke_UKB_WBU.csv.gz?download=1
Количественные фенотипы (биохимические показатели)	
Омега-3 жирные кислоты	omega_3_fatty_acids_UKB_WBU.csv.gz
Холестерин липопротеидов высокой плотности	hdl_cholesterol_UKB_WBU.csv.gz
Холестерин липопротеидов низкой плотности	ldl_ukb_wbu_nostatins.csv.gz
Общий холестерин	total_cholesterol_UKB_WBU.csv.gz
Общие триглицериды	total_triglycerides_UKB_WBU.csv.gz

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.

Этические аспекты

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. 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 участники согласились принять участие и предоставить свою генетическую информацию для исследования, а также заполнили онлайн-анкету, размещенную на веб-сайте Genotek (www.genotek.ru).

Результаты

Описание выборки представлено в табл. 2; подробное описание выборки приведено в статье «Связь полигенных шкал риска аутоиммунных заболеваний с фенотипами аффективных расстройств: в поисках новых механизмов для терапевтического воздействия» [5].

Генетические ассоциации

Ряд построенных PRS имели прогностическую значимость в отношении риска онлайн фенотипов нашего исследования.

Оценки доли объясненной дисперсии были невысокими, но значимыми для PRS, представленных в табл. 3.

Таблица 2. Основные характеристики выборки

Table 2. Main characteristics of the sample

Фенотип аффективного расстройства	Число участников с указанным фенотипом (человек)	Доля участников с указанным фенотипом (%)
Самоопрос_депрессия	803	18,9
Самоопрос_биполярная депрессия	366	8,6
Самоопрос_генерализованное тревожное расстройство	557	13,1
HADS-A_категориальный	1 416	33,3
HADS-D_категориальный	659	15,5
HADS-D_субклиническая депрессия	516	12,1
Самоопрос_субклиническая депрессия	2 643	62,2
Любой фенотип	2 154	50,7
Самоопрос_депрессия с гиперсомнией	505	11,9
Самоопрос_депрессия с гиперфагией	288	6,8
Самоопрос_депрессия с гиперсомнией и гиперфагией	150	3,5
Самоопрос_ангедония	2 604	61,3
HADS-A_количественный	3 782	88,9
HADS-D_количественный	3 025	71,1

Примечание. HADS-A — оценка уровня тревоги по шкале HADS; HADS-D — оценка уровня депрессии по шкале HADS.

Таблица 3. Связь PRS сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных биохимических показателей и фенотипов аффективных расстройств

Table 3. Associations between PRS of cardiovascular diseases, associated biochemistry parameters and phenotypes of affective disorders

Соматический фенотип SS GWAS	% объясненной дисперсии			Коэффициент регрессии	SE	P	Num_SNP	Фенотип аффективного расстройства
	PRS.R2	Full.R2	Null.R2					
Инсульт	0,61	11,62	11,01	94,81	39,37	0,0160	223	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией и гиперфагией
	0,36	7,01	6,65	65,05	29,26	0,0262	223	Самоопрос_депрессия с гиперфагией
	0,14	2,12	1,98	34,96	15,10	0,0207	111	HADS-A_количественный
	0,40	2,58	2,18	-2 208,77	784,01	0,0048	132 696	HADS-D_категориальный
	0,33	2,22	1,89	-592,16	245,56	0,015 9	16 619	HADS-D_субклиническая депрессия
	0,24	9,90	9,66	-1 873,3	887,084	0,034 7	131 692	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией
	0,23	3,47	3,24	-417,089	163,01	0,010 5	15 333	HADS-A_категориальный
	0,21	1,37	1,16	-737,46	291,53	0,011 5	17 130	HADS-D_количественный
	0,14	2,35	2,21	-839,98	387,50	0,030 2	83 190	Самоопрос_ангедония
	0,16	3,68	3,52	-253,64	119,05	0,033 1	8 498	Самоопрос_субклиническая депрессия
	0,13	3,71	3,58	-220,14	103,36	0,033 2	8 498	Любой фенотип

Соматический фенотип SS GWAS	% объясненной дисперсии			Коэффициент регрессии	SE	P	Num_SNP	Фенотип аффективного расстройства
	PRS.R2	Full.R2	Null.R2					
ИБС (узкий)	0,35	5,18	4,83	870,08	376,21	0,020 7	8 437	Самоопрос_биполярная депрессия
	0,43	11,45	11,01	-9 713,44	4793,99	0,042 7	222 618	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией и гиперфагией
Омега-3 жирные кислоты	0,43	7,08	6,65	14 985,2	6 220,92	0,016 0	25 339	Самоопрос_депрессия с гиперфагией
	0,41	5,24	4,83	747,681	298,95	0,012 4	526	Самоопрос_биполярная депрессия
	0,39	10,05	9,66	4 412,84	1642,52	0,007 2	5 047	Самоопрос_депрессия с гиперсомнией
	0,22	2,43	2,21	1 072,04	390,36	0,006 0	1 560	Самоопрос_ангедония
	0,22	3,79	3,58	2 737,48	1000,11	0,006 2	5 122	Любой фенотип
	0,18	3,42	3,24	3 472,72	1530,59	0,023 3	7 832	HADS-A_категориальный
Общий холестерин	0,31	5,13	4,83	799,42	370,04	0,030 7	3 306	Самоопрос_биполярная депрессия
	0,23	6,69	6,46	53,49	25,89	0,038 8	126	Самоопрос_генерализованная тревога

Примечание. 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; SE — стандартная ошибка; P — уровень значимости.

Анализ ассоциаций полигенных шкал риска показал, что полигенная шкала риска ишемического инсульта оказалась эффективной в отношении максимального числа онлайн фенотипов — 11 (78,6 %) с долей фенотипов симптомов депрессии 82 %. При этом согласно оценке ассоциаций, PRS ишемического инсульта «Самоопрос_депрессия с гиперфагией», «HADS-A_количественный»), а ее протективный эффект выявлен для 8 (57,1 %) фенотипов: «HADS-D_категориальный», «HADS-D_субклиническая депрессия», «Самоопрос_депрессия с гиперсомнией», «HADS-A_категориальный», «HADS-D_количественный», «Самоопрос_ангедония», «Самоопрос_субклиническая депрессия», «Любой фенотип».

Показатели PRS уровня омега-3 жирных кислот увеличивали риск проявления 5 (42,6 %) исследовательских фенотипов, 67 % которых отражают симптомы депрессии: «Самоопрос_депрессия с гиперфагией», «Самоопрос_биполярная депрессия», «Самоопрос_депрессия с гиперсомнией», «Самоопрос_ангедония», «Любой фенотип», «HADS-A_категориальный».

Показатели PRS уровня общего холестерина увеличивали риск проявления 2 (14,3%) фенотипов, причем «Самоопрос_биполярная депрессия» отражает симптомы депрессии, а «Самоопрос_ГТР» — симптомы тревоги.

Обсуждение

На основании проведенного анализа были получены значимые ассоциации для ряда фенотипов аффективных расстройств и ССЗ, а также фенотипов ассоциированных с ними биохимических показателей.

Ранее при оценке связи широкой группы соматических заболеваний с фенотипами аффективных расстройств в популяционной когорте нами были отмечены взаимосвязи для отдельных вариантов сердечно-сосудистой патологии [10], что подтверждается результатами данного исследования и дополнено изучением ассоциированных биохимических показателей. В существующих работах по поиску генетических ассоциаций сообщалось о значимой взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии, депрессии и ряда других важных кардиометаболических признаков (сахарный диабет, гипертензия, индекс массы тела, триглицериды, липопротеины высокой плотности) [11]. При этом авторы акцентируют внимание на генетических ассоциациях депрессии и показателей липидного спектра, отмечая, что они могут быть обусловлены в том числе с нарушением секреции стероидных гормонов, связанных с регуляцией ответа на стресс.

Соматический фенотип показателей общего холестерина в проведенном нами исследовании

фигурировал среди вариантов со значимыми ассоциациями. Показатели липидного обмена играют ключевую роль в формировании ССЗ, а также служат одной из основных мишеней в их комплексной фармакотерапии [12]. Препараты группы статинов широко используются для снижения риска сердечно-сосудистых нарушений. Информация о возможностях применения статинов у пациентов с депрессией также достаточно широко освещена в научной литературе. В качестве одного из потенциальных механизмов в данном случае рассматривают антиоксидантное и противовоспалительное действие препаратов данной группы [3]. Предполагается, что все статины способны в той или иной степени проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и оказывать широкий спектр эффектов на нейротрансмиссию (моноаминергическую, холинергическую и глутаматергическую), процессы нейрогенеза и нейропластичности [13]. Однако существует гипотеза о том, что такие варианты терапии могут подходить не всем группам пациентов с депрессией, а только определенным ее клиническим вариантам. Одним из таких вариантов считается депрессия с выраженным иммуно-метаболическим компонентом, которая наиболее часто представлена атипичными симптомами [14]. В связи с этим обращает на себя внимание то, что в проведенном нами исследовании наиболее выраженные ассоциации были выявлены для атипичных вариантов депрессии.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты по данным метаанализа показали свою терапевтическую эффективность в отношении снижения симптомов депрессии [15]. Как предполагается, данный эффект может быть обусловлен их влиянием на клеточном уровне. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) снижают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкина-1 β /-2/-6), которые связывают не только с процессами хронического воспаления при ССЗ, но и с депрессивной симптоматикой. Также ПНЖК способствуют снижению свободных форм арахидоновой кислоты, что уменьшает выраженность воспаления.

Систематический обзор исследований по применению ПНЖК при коморбидности депрессии и ССЗ показал безопасность их использования для augmentation антидепрессивной терапии, но не смог подтвердить эффективность такого подхода [16]. Рекомендации Международного сообщества по нутриционному психиатрическому исследованию (Nutritional Psychiatry Research Practice, ISNPR) одобряют использование ПНЖК для акселерации (сочетанное назначение на инициальных этапах) и augmentation антидепрессивной терапии [17].

Механизмы липидного обмена и метаболизма жирных кислот являются не единственными системами для возможного воздействия при коморбидных сердечно-сосудистых и аффективных нарушениях. Так, в последнее время активно изучаются новые механизмы действия ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС), в частности, ее особенностей и функций в головном мозге. Ренин в ЦНС запускает каскад синтеза ангиотензина II, действующего на рецепторы ангиотензина (AT1R, AT2R и AT3R (механизм действия последних пока детально не изучен)). Рецептор AT2R участвует

в модуляции нейропластичности, регенерации нейронов, клеточной дифференцировке. Также изучается противовоспалительное действие при стимуляции AT2R за счет увеличения интерлейкина-10 [18].

Множество исследователей указывают на то, что стимуляция рецепторов ангиотензина 1-го подтипа (AT1R) (который обнаруживается в том числе и в мозге) способствует активации циклооксигеназы 2, участвующей в процессах окислительного стресса и воспаления в ЦНС. Помимо прочего, активация AT1R приводит к высвобождению ФНО- α , который играет важную роль в развитии нейродегенеративных процессов. Учитывая воспалительную гипотезу развития депрессии и вышеупомянутые механизмы, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) потенциально могут быть, по мнению авторов имеющихся публикаций, эффективны в сочетанной терапии депрессивного расстройства (например, в форме липофильного телмисартана) [19].

На данный момент эффективность препаратов указанных групп оценивается лишь на уровне отдельных наблюдений, но представляет большой интерес для изучения их антидепрессивного эффекта на уровне полноценных клинических исследований. Отметим, что исследование, в котором изучалось воздействие валсартана (БРА) на хронический умеренный стресс на животных моделях, не выявило каких-либо изменений в показателях артериального давления (у нормотоников) после месяца применения, в то время как были зарегистрированы противотревожные и антидепрессивные эффекты в отношении поведения. Также наблюдалось положительное воздействие данного препарата на нейрогенез в гиппокампе и экспрессию нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [20]. Кроме того, существуют исследования, подтверждающие снижение синаптической передачи, и как следствие, ухудшение нейронных сообщений в результате экспрессии AT1R, что в том числе приводит к уменьшению проницаемости гематоэнцефалического барьера [21]. Учитывая данный факт, можно полагать, что препараты групп БРА и иАПФ потенциально могут augmentировать действие антидепрессантов на уровне повышения их биодоступности в целом.

В контексте проведенного нами исследования потенциальная роль РААС не рассматривалась напрямую, однако, учитывая широкую вовлеченность данной системы в регуляцию артериального давления, воспалительных процессов и нейротрофические процессы, можно предположить ее ключевую роль в развитии ишемического поражения головного мозга. В свою очередь, полигенная шкала риска ишемического инсульта в проведенном нами исследовании показала эффективность в отношении максимально-го числа фенотипов депрессии.

Другим важным аспектом связи нарушений мозгового кровообращения и депрессии, в том числе и в отношении используемой терапии, является регуляция системы свертываемости крови. Так, некоторые исследователи указывают, что использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) вместе с антитромботическими

средствами повышает риск кровотечения, в том числе внутричерепных кровоизлияний. Повышение данного риска, судя по всему, связано с фармакокинетикой препаратов и с их способностью ингибировать изоформы цитохрома P450, а также нарушать ассоциированные с серотонином функции тромбоцитов, которые в норме связаны со стимулирующими и агрегационными тромбоцитарными эффектами [22].

Ограничения

Данный анализ носил преимущественно разведочный характер, поэтому ряд ассоциаций был рассмотрен нами без поправки на множественные сравнения. Также не выполнялась оценка ассоциаций с учетом пола и возраста. При этом необходимо помнить и об ограничениях при изучении ассоциаций PRS в целом. Так, большинство полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), на которых базируются полигенные шкалы риска, проводятся на европейской популяции, что снижает точность предсказаний для других этнических групп. Оценка PRS не учитывает влияние окружающей среды, образа жизни, питания, стрессов и других факторов, которые также играют важную роль в развитии заболеваний. Несмотря на указанные ограничения, изучение PRS остается перспективным инструментом для оценки предрасположенности к заболеваниям, особенно в сочетании с подробным сбором клинических данных с формированием четких исследовательских фенотипов и учетом внешних факторов.

Заключение

Проведенный нами анализ взаимосвязей между полигенными шкалами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированными биохимическими показателями и фенотипами аффективных расстройств показал наличие значимых ассоциаций как для ряда биохимических маркеров (уровень холестерина, омега-3 жирных кислот), так и для определенных соматических нозологий (ишемический инсульт). Интеграция знаний о полигенных рисках и сопутствующих биомаркерах открывает перспективы для лучшего понимания комплексных механизмов коморбидности и разработки персонализированных стратегий лечения. В частности, использование ряда соматических препаратов с учетом их общих патогенетических «мишеней» (липидный обмен, метаболизм жирных кислот, PAAC, коагуляционная система) может стать эффективным решением для управления коморбидными состояниями.

Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода к изучению генетических и биохимических факторов, влияющих на развитие депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшие исследования в этой области помогут уточнить механизмы взаимодействия между соматическими и психическими заболеваниями, а также разработать более точные инструменты прогнозирования и индивидуализированные подходы к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Krittanawong C., Maitra N.S., Gadeer Y.K., Wang Z., Fogg S., Storch E.A., Celano C.M., Huffman J.C., Jha M., Charney D.S., Lavie C.J. Association of depression and cardiovascular disease // *Am J Med.* – 2023. – Vol. 136 (9). – Pp. 881–895. – <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036>
- Wong B.C., Chau C.K., Ao F.K., Mo C.H., Wong S.Y., Wong Y.H., So H.C. Differential associations of depression-related phenotypes with cardiometabolic risks: Polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways // *Depress Anxiety.* – 2019. – Vol. 36 (4). – Pp. 330–344. – <https://doi.org/10.1002/da.22861>
- Zhang L., Bao Y., Tao S., Zhao Y., Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis // *Pharmacol Res.* – 2022. – Vol. 175. – Art. 106024. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106024>
- Pinto B., Conde T., Domingues I., Domingues M.R. Adaptation of lipid profiling in depression disease and treatment: A critical review // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (4). – Art. 2032. – <https://doi.org/10.3390/ijms23042032>
- Рукавишников Г., Касьянов Е., Ракитко А., Ильинский В., Малышко Л., Незнанов Н., Кибитов А., Мазо Г. 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. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.54.33.001>
- Torgersen K., Rahman Z., Bahrami S., Hindley G.F.L., Parker N., Frei O., Shadrin A., O'Connell K.S., Tesli M., Smeland O.B., Munkhaugen J., Djurovic S., Dammen T., Andreassen O.A. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits // *PLoS Genet.* – 2022. – Vol. 18 (5). – e1010161 – <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010161>
- Cupido A.J., Tromp T.R., Hovingh G.K. The clinical applicability of polygenic risk scores for LDL-cholesterol: Considerations, current evidence and future perspectives // *Curr Opin Lipidol.* – 2021. – Vol. 32 (2). – Pp. 112–116. – <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000741>
- Пинахина Д.В., Касьянов Е.Д., Яковлева Я.В., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.00>
- 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. Спецвыпуски.* – 2022. – № 122 (6–2). – С. 64–70. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>
- Krittanawong C., Maitra N.S., Gadeer Y.K., Wang Z., Fogg S., Storch E.A., Celano C.M., Huffman J.C., Jha M., Charney D.S., Lavie C.J. Association of depression and cardiovascular disease // *Am J Med.* – 2023. – Vol. 136 (9). – Pp. 881–895. – <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036>
- Wong B.C., Chau C.K., Ao F.K., Mo C.H., Wong S.Y., Wong Y.H., So H.C. Differential associations of depression-related phenotypes with cardiometabolic risks: Polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways // *Depress Anxiety.* – 2019. – Vol. 36 (4). – Pp. 330–344. – <https://doi.org/10.1002/da.22861>
- Zhang L., Bao Y., Tao S., Zhao Y., Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis // *Pharmacol Res.* – 2022. – Vol. 175. – Art. 106024. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106024>
- Pinto B., Conde T., Domingues I., Domingues M.R. Adaptation of lipid profiling in depression disease and treatment: A critical review // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (4). – Art. 2032. – <https://doi.org/10.3390/ijms23042032>
- Rukavishnikov G., Kas'janov E., Rakit'ko A., Il'inskij V., Malys'ko L., Neznanov N., Kibitov A., Mazo G. Svyaz' poligennykh shkal riska avtoimmunnykh zabolevaniy s fenotipami afektivnykh rasstroystv: v poiskah novykh mekhanizmov dlya terapevtycheskogo vozdeystviya // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstroystv.* – 2023. – № 4. – S. 2–9. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.54.33.001>
- Torgersen K., Rahman Z., Bahrami S., Hindley G.F.L., Parker N., Frei O., Shadrin A., O'Connell K.S., Tesli M., Smeland O.B., Munkhaugen J., Djurovic S., Dammen T., Andreassen O.A. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits // *PLoS Genet.* – 2022. – Vol. 18 (5). – e1010161 – <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010161>
- Cupido A.J., Tromp T.R., Hovingh G.K. The clinical applicability of polygenic risk scores for LDL-cholesterol: Considerations, current evidence and future perspectives // *Curr Opin Lipidol.* – 2021. – Vol. 32 (2). – Pp. 112–116. – <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000741>
- Pinahina D.V., Kas'janov E.D., Jakovleva Ja.V., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. Pereprofilirovanie lekarstvennykh preparatov dlya lecheniya psicheskikh rasstroystv // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstroystv.* – 2024. – № 2. – S. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.00>
- Kas'janov E.D., Verbitskaja E.V., Rakit'ko A.S. i dr. Validacija skrinirovogo testa, osnovannogo na kriterijah DSM-5, metodom cifrovogo fenotipirovaniya na rossijskoj populjacii // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski.* – 2022. – № 122 (6–2). – S. 64–70. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>

10. Кибитов А.О., Ракитко А.С., Касьянов Е.Д. и соавт. Связь онлайн-фенотипов симптомов депрессии с полигенными шкалами риска соматических заболеваний в популяционной когорте // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 11. – С. 122–131. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111122>
11. Chen C.J., Liao W.Y., Chattopadhyay A., Lu T.P. Exploring the genetic correlation of cardiovascular diseases and mood disorders in the UK Biobank // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2023. – Vol. 10 (32). – e31. – <https://doi.org/10.1017/S2045796023000252>
12. Sucato V., Ortello A., Comparato F., Novo G., Galassi A.R. Cholesterol-lowering strategies for cardiovascular disease prevention: The importance of intensive treatment and the simplification of medical therapy // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13 (7). – <https://doi.org/10.3390/jcm13071882>
13. De Giorgi R., Rizzo Pesci N., Rosso G., Maina G., Cowen P.J., Harmer C.J. The pharmacological bases for repurposing statins in depression: A review of mechanistic studies // *Transl Psychiatry.* – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 253. – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02533-z>
14. De Giorgi R., Cowen P.J., Harmer C.J. Statins in depression: A repurposed medical treatment can provide novel insights in mental health // *Int Rev Psychiatry.* – 2022. – Vol. 34 (7–8). – Pp. 699–714. – <https://doi.org/10.1080/09540261.2022.2113369>
15. Liao Y., Xie B., Zhang H., et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol.11 (1). – Art. 465. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01582-6>
16. Arseniyadis F., Ahmad E., Redman E., Yates T., Davies M., Khunti K. The Effects of omega-3 supplementation on depression in adults with cardiometabolic disease: A systematic review of randomised control trials // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1827. – <https://doi.org/10.3390/nu14091827>
17. Guu T.W., Mischoulon D., Sarris J. et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder // *Psychother Psychosom.* – 2019. – Vol. 88 (5). – Pp. 263–273. – <https://doi.org/10.1159/000502652>
18. Fatima N., Patel S., Hussain T. Angiotensin AT2 Receptor is Anti-inflammatory and renoprotective in lipopolysaccharide mice model: Role of IL-10 // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 600163. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.600163>
19. Vian J., Pereira C., Chavarria V., Köhler C., Stubbs B., Quevedo J., Kim S.W., Carvalho A.F., Berk M., Fernandes B.S. The renin-angiotensin system: A possible new target for depression // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15 (1). – Art. 144. – <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0916-3>
20. Gu P., Wu Q., Ge S., Shi Z. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2014. – Vol. 124. – Pp. 5–12.
21. Матвеев Ю.А. Система ангиотензина II коры мозжечка и ее значение в нейро-сосудистой регуляции // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 1. – Публикация 3–2. – <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16498>
22. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Chai-Adisaksopha C., Tantraworasin A., Phosuya C., Kanjanarat P., Chongruksut W., Sood M.M., Thavorn K. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: A systematic review and meta-analysis // *Ann Med.* – 2022. – Vol. 54 (1). – Pp. 80–97. – <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474>
10. Kibitov A.O., Rakit'ko A.S., Kas'janov E.D. i soavt. Svjaz' onlajn-fenotipov simptomov depressii s poligennymi shkalami riska somaticheskikh zabolevanij v populacionnoj kogorte // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2024. – T. 124, № 11. – S. 122–131. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111122>
11. Chen C.J., Liao W.Y., Chattopadhyay A., Lu T.P. Exploring the genetic correlation of cardiovascular diseases and mood disorders in the UK Biobank // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2023. – Vol. 10 (32). – e31. – <https://doi.org/10.1017/S2045796023000252>
12. Sucato V., Ortello A., Comparato F., Novo G., Galassi A.R. Cholesterol-lowering strategies for cardiovascular disease prevention: The importance of intensive treatment and the simplification of medical therapy // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13 (7). – <https://doi.org/10.3390/jcm13071882>
13. De Giorgi R., Rizzo Pesci N., Rosso G., Maina G., Cowen P.J., Harmer C.J. The pharmacological bases for repurposing statins in depression: A review of mechanistic studies // *Transl Psychiatry.* – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 253. – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02533-z>
14. De Giorgi R., Cowen P.J., Harmer C.J. Statins in depression: A repurposed medical treatment can provide novel insights in mental health // *Int Rev Psychiatry.* – 2022. – Vol. 34 (7–8). – Pp. 699–714. – <https://doi.org/10.1080/09540261.2022.2113369>
15. Liao Y., Xie B., Zhang H., et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol.11 (1). – Art. 465. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01582-6>
16. Arseniyadis F., Ahmad E., Redman E., Yates T., Davies M., Khunti K. The Effects of omega-3 supplementation on depression in adults with cardiometabolic disease: A systematic review of randomised control trials // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14 (9). – Art. 1827. – <https://doi.org/10.3390/nu14091827>
17. Guu T.W., Mischoulon D., Sarris J. et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder // *Psychother Psychosom.* – 2019. – Vol. 88 (5). – Pp. 263–273. – <https://doi.org/10.1159/000502652>
18. Fatima N., Patel S., Hussain T. Angiotensin AT2 Receptor is Anti-inflammatory and renoprotective in lipopolysaccharide mice model: Role of IL-10 // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 600163. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.600163>
19. Vian J., Pereira C., Chavarria V., Köhler C., Stubbs B., Quevedo J., Kim S.W., Carvalho A.F., Berk M., Fernandes B.S. The renin-angiotensin system: A possible new target for depression // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15 (1). – Art. 144. – <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0916-3>
20. Gu P., Wu Q., Ge S., Shi Z. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2014. – Vol. 124. – Pp. 5–12.
21. Matveev Ju.A. Sistema angiotenzina II kory mozzhechka i ee znachenie v nejro-sosudistoj reguljacii // *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* – 2020. – № 1. – Publikacija 3–2. – <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16498>
22. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Chai-Adisaksopha C., Tantraworasin A., Phosuya C., Kanjanarat P., Chongruksut W., Sood M.M., Thavorn K. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: A systematic review and meta-analysis // *Ann Med.* – 2022. – Vol. 54 (1). – Pp. 80–97. – <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474>