

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-78-79

## Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний

Рукавишников Г.В.<sup>1</sup>, Кибитов А.О.<sup>1,2,3</sup>, Мазо Г.Э.<sup>1,3</sup>, Незнанов Н.Г.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, 119034, Россия<sup>3</sup>Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

**Резюме.** В формировании депрессивной симптоматики и коморбидных соматических нарушений оказывается задействован каскад общих биологических компонентов, имеющих генетический базис, и, вероятно, общие триггеры, способствующие реализации генетически заложенного риска. Это дает основания предположить, что при определенных условиях может манифестировать как одно заболевание, так и кластер различных по феноменологическим характеристикам расстройств, объединенных общими генетически опосредованными патофизиологическими механизмами. На основании анализа эпидемиологических, клинических, патофизиологических и генетических исследований нами была обоснована гипотеза кластерной генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний.

**Ключевые слова:** депрессия, соматические заболевания, коморбидность, генетика.

### Genetic and epigenetic aspects of depression and somatic disorders comorbidity

Rukavishnikov G.V.<sup>1</sup>, Kibitov A.O.<sup>1,2</sup>, Mazo G.E.<sup>1</sup>, Neznanov N.G.<sup>1</sup><sup>1</sup>Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russian Federation

**Summary.** Complicated cascade of shared biological components with a genetic basis and, probably, common triggers of the genetically posed risk are involved in the comorbidity of depressive symptoms and somatic disorders. This suggests that, under certain conditions, it can manifest both a single disease and a cluster of disorders with different phenomenological characteristics, united by common genetically mediated pathophysiological mechanisms. Based on the analysis of epidemiological, clinical, pathophysiological and genetic studies, we substantiated the hypothesis of cluster genetic comorbidity of depression and somatic diseases.

**Keywords:** depression, somatic disorders, comorbidity, genetics.

**В** настоящее время в литературе имеются данные о том, что высокий уровень коморбидности психических и соматических нарушений не является случайностью, а формируется в результате реализации общих патофизиологических механизмов с высоким уровнем генетического влияния [1,2]. Это приводит к повышению риска одновременного или близкого по срокам манифеста для обоих вариантов патологии.

Депрессия и большинство коморбидных ей соматических заболеваний относятся к обширному классу болезней наследственного предрасположения, мультифакториального характера и полигенной природы [1]. Современные исследования показали наличие множества общих генетических вариантов для широкого спектра заболеваний наследственного предрасположения (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания, диабет, нейродегенеративные заболевания) [6]. Генетический риск развития этих заболеваний формируется за счет множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [6], что является проявлением полигенной природы этих заболеваний.

Сравнительно невысокий риск наследуемости депрессии (37-38%) при её высокой популяционной частоте (10-12%) дает основания предпола-

гать, что её генетическое распределение сходно с таковым для многих широко распространенных соматических заболеваний (кардиометаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и проч.) [1]. Наличие общих, патофизиологических механизмов формирования (системное воспаление, метаболические и эндокринные нарушения, дисфункции окислительных, иммунных процессов и молекулярных клеточных каскадов) депрессии и соматических заболеваний даёт возможность говорить о наличии в этом случае общего кластера генетического риска.

Так систематический обзор Amare A.T. и соавт. продемонстрировал высокий уровень генетического перекрытия между аффективными расстройствами и такими заболеваниями, как сахарный диабет II типа, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, а также такими рисками ССЗ, как повышенное артериальное давление, ожирение, нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность. Авторы обзора выявили 24 потенциальных гена с возможным плейотропным эффектом, которые могут быть общими как для расстройств настроения, так и для ССЗ [4].

Таким образом, в формировании депрессивной симптоматики и коморбидных соматических нарушений оказывается задействован каскад об-

щих биологических компонентов, имеющих генетический базис, и, вероятно, общие триггеры, способствующие реализации генетически заложенного риска. Это дает основания предположить, что при определенных условиях может манифестировать как одно заболевание, так и кластер различных по феноменологическим характеристикам расстройств, объединенных общими генетически опосредованными патофизиологическими механизмами. На основании анализа эпидемиологических, клинических, патофизиологических и генетических исследований нами была обоснована гипотеза кластерной генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний, которая предполагает, что наследуется не одно заболевание, а ряд (кластер) заболеваний, имеющих критически важные общие звенья этиопатогенеза (нейромедиация, нейроэндокринные взаимодействия, иммунитет, периферические и центральные метаболические нарушения). Эти заболевания объединены в единый кластер наследования, имеющий общий генетический бэкграунд [1,2]. Учитывая трансонологический характер депрессивных нарушений, мы предполагаем, что эта гипотеза может быть применена не только к аф-

фективным нарушениям, но и к широкому кругу психических расстройств.

Знание генов и молекулярных путей, общих для психических расстройств и кардиометаболических расстройств, имеет несколько важных последствий для будущих исследований и клинической практики:

1. Идентификация общих молекулярных путей, вовлеченных в восприимчивость к болезням, подтверждает растущую доказательную базу для кросс-диагностических парадигм лечения. Общие молекулярные пути могут помочь объяснить недавние выводы о снижении смертности из-за ССЗ [3], или улучшенном контроле диабета [5].

2. Дальнейшее изучение перекрывающейся молекулярной патофизиологии может раскрыть новые «мишени» для разработки новых препаратов и может дать подсказки для расширения показаний для существующих лекарств.

3. Изучение механизмов возможного плейотропного эффекта генов и генетических систем и общих патофизиологических механизмов для психических расстройств и соматических заболеваний может помочь в системном анализе и стратификации пациентов в рамках преодоления клинической и генетической гетерогенности этих заболеваний.

#### Список литературы/References

1. 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;48(4):29-39. [Neznanov NG, Mazo GE., Rukavishnikov GV, Kibitov AO. *Depressija kak prediktor somaticheskikh zabolevanij: patofiziologicheskie predposylki i geneticheskij risk. Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2017;48(4):29-39. (In Russ.)]
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2018; 90(12):122—132. [Neznanov NG, Mazo GE., Rukavishnikov GV, Kibitov AO. *Prognosticheskaja rol' depressii v kachestve prediktora manifestacii hronicheskikh somaticheskikh zabolevanij. Terapevticheskij arhiv*. 2018;90(12):122—132. (In Russ.)]
3. Acharya T, Acharya S, Tringali S, Huang J. Association of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy* 2013;33:1053–1061
4. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1007. doi:10.1038/tp.2016.261
5. Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, Salas J, Schneider FD. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract* 2016;33:30–36
6. Hollands G.J., French D.P., Griffin S.J., Prevost A.T., Sutton S., King S., Marteau T.M. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1102. doi:10.1136/bmj.i1102

#### Сведения об авторах

**Рукавишников Г.В.** — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия. E-mail: grigory\_v\_r@mail.ru

**Мазо Г.Э.** — д.м.н., ученый секретарь, рук. отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Кибитов А.О.** — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru

**Незnanов Н.Г.** — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.