

Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов

Казанцева А.В.¹, Еникеева Р.Ф.¹, Давыдова Ю.Д.¹, Валинуров Р.Г.², Ахмерова И.Ю.², Малых С.Б.³, Лобаскова М.М.³, Хуснутдинова Э.К.¹

¹Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

²ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница, Уфа, Россия

³Федеральное государственное научное учреждение Психологический институт Российской академии образования, Москва

Резюме. В настоящей работе было проведено конструирование моделей полигенного риска (PRS), связанных с индивидуальными различиями в уровне тревожности, излишние значения которой являются эндофенотипом развития депрессии и суицидального поведения, на основании результатов генотипирования 63 полиморфных вариантов генов серотонинергической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и нейротрофической систем, а также оценки относительной длины теломерных повторов. Логистический регрессионный анализ показал, что PRS модели, основанные на вариациях в уровне нейротизма ($P < 0,2$), обладали прогностической силой к снижению риска развития УД ($P_{0.2} = 0,033$, $\beta = -5,24$, $r^2 = 0,78$) в группе женщин, указывая на важность учета половой принадлежности в ходе построения PRS моделей.

Ключевые слова: депрессия, суицид, оценка полигенного риска, относительная длина теломерных повторов.

Polygenic risk score models based on anxiety-related traits as endophenotypes to predict unipolar depression and suicidal behavior

Kazantseva A.V.¹, Enikeeva R.F.¹, Davydova Yu.D.¹, Valinurov R.G.², Ahmerova I.Yu.², Malykh S.B.³, Lobaskova M.M.³, Khusnutdinova E.K.¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

³Psychological Institute, Russian Academy of Education, Moscow, Russia

Summary. The present study included the construction of polygenic risk score (PRS) models of individual differences in anxiety level, which increased values represent the endophenotype of depression and suicidal behavior, to predict these psychopathologies based on genotyping of 63 SNPs of serotonergic, hypothalamic-pituitary-adrenal and neurotrophic factors systems together with the relative leukocyte telomere length. According to logistic regression analysis, PRS models of individual differences in Neuroticism (EPI) ($P < 0,2$) predicted decreased risk of unipolar depression ($P_{0.2} = 0,033$, $\beta = -5,24$, $r^2 = 0,78$) in women, which points to the necessity to consider sex during polygenic risk score analysis.

Keywords: depression, suicide, polygenic risk score, leukocyte telomere length.

В последнее время для оценки риска развития заболевания все большую популярность приобретает метод конструирования моделей полигенного риска (polygenic risk score), в том числе, и в области психиатрии.

Целью настоящей работы являлась оценка основного эффекта 63 полиморфных вариантов генов серотонинергической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и нейротрофической систем в развитии униполярной депрессии (УД) и суицидального поведения (попыток суицида, СП) с помощью конструирования моделей логистической регрессии с учетом половой и этнической принадлежности. Было проведено конструирование моделей полигенного риска (PRS),

связанных с индивидуальными различиями в уровне тревожности, излишние значения которой являются эндофенотипом развития УД и СП. На основании этих PRS моделей был оценен прогностический потенциал для оценки риска развития этих психопатологий. Оценка различий в средней относительной длине теломерных повторов (ОДТ) между индивидами с депрессией и контрольными донорами осуществлялась для использования в качестве прогностического критерия развития УД.

В исследовании приняли участие 240 индивидов (90% женщин; 111 русских, 129 татар; ср. возр. $42,04 \pm 14,71$ лет) — пациенты с униполярной депрессией (МКБ-10: F33, F32.0x, F32.2), проходившие лечение в Республиканской психиатрической

больнице №1 г. Уфы МЗ РБ. Группа индивидов, совершивших попытку самоубийства, составляла 241 человек (64% женщин; 131 русский, 110 татар; ср. возр. $31,84 \pm 14,79$ лет), находящийся в момент забора крови в реанимационном отделении городской больницы №21 г. Уфы. Контрольная группа состояла из 359 психически здоровых доноров, соответствующих по возрасту, половой и этнической принадлежности выборкам пациентов (64% женщин; 131 русский, 110 татар; ср. возр. $31,84 \pm 14,79$ лет). Для оценки индивидуального уровня тревожности (с помощью опросников EPI — «нейротизм» и TCI-125 — «избегание ущерба») была использована выборка психически здоровых индивидов ($N=652$) (75% женщин; 175 русских, 306 татар, 171 метис; ср. возр. $19,81 \pm 2,65$ лет).

Генотипирование полиморфных вариантов проводили методом ПЦР, ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS), генотипированием на платформе SNPlex™ (Applied Biosystems). Оценка полигенного риска развития УД и СП проводилась на основании PRS моделей, сконструированных для предсказания различий в уровне тревожности у индивидов без психических расстройств, и у индивидов с СП для оценки риска развития депрессии. PRS модели были основаны на включении переменных с разным уровнем значимости ($P < 0,1$; $P < 0,2$; $P < 0,5$). Количественный анализ ОДТ выполнялся с помощью ПЦР в реальном времени по методике, описанной ранее (Sawthorn, 2002). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием логистической и линейной регрессии (PLINK v.1.09, STATA).

Сведения об авторах

Казанцева Анастасия Валерьевна — к.б.н., с.н.с.; Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г.Уфа, E-mail: kazantsa@mail.ru

Еникеева Рената Фануровна — к.б.н., м.н.с.; Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа E-mail: kanzafarova.renata@yandex.ru

Давыдова Юлия Дмитриевна аспирант; Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, г. Уфа, E-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Валинуров Ринат Гаянович — гл. врач, д.м.н., проф.; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Республиканская клиническая психиатрическая больница, 450069, г. Уфа, E-mail: UFA.RKPB1@doctorr.ru

Ахмерова Инесса Юрьевна — заместитель главного врача по лечебной работе, врач-психиатр Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Республиканская клиническая психиатрическая больница, 450069, г. Уфа,

Малых Сергей Борисович — д. психол. н., член-корр. РАО, зав. лабораторией, проф.; Федеральное государственное научное учреждение Психологический институт Российской академии образования, Москва, E-mail: sbmalykh@mail.ru

Лобаскова Марина Михайловна — к. психол.н., с.н.с.; Федеральное государственное научное учреждение Психологический институт Российской академии образования, Москва, E-mail: lobaskovamm@mail.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д.б.н., проф., член-корреспондент РАО, И.о. директора Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, г. Уфа, E-mail: elzakh@mail.ru

В ходе линейного регрессионного анализа были сконструированы PRS модели вариаций в уровне тревожности (как эндофенотипа депрессии и суицидального поведения) как в общей выборке, так и с учетом половых и этнических различий. Дальнейший логистический регрессионный анализ показал, что PRS модели, основанные на вариациях в уровне нейротизма ($P < 0,2$), обладали прогностической силой к снижению риска развития УД ($P_{0.2}=0,033$, $\beta=-5,24$, $r^2=0,78$) в группе женщин. Эта модель включала локусы генов *NGF rs12145726*, *NRXN1 rs12995518*, *rs17572910*, *NXP1 rs10272916*, *NTRK2 rs1443445*, *BDNF rs1491850*, *NTRK3 rs1435402*, *rs7170062*, *rs11073767*, *rs11629691*, *rs7176520*, *MAOB rs6651806*. В группе русских была выявлена тенденция для возможной прогностической силы PRS модели риска СП ($P_{0.1}=0,129$, $\beta=-0,935$, $r^2=0,08$), состоящей из вариантов генов *HTR1B rs6296*, *TPH1 rs1800532*, *HTR2A rs6311*, для оценки риска развития УД. При сравнении относительной длины теломерных повторов (ОДТ) между индивидами с УД и здоровыми донорами, первые демонстрировали тенденцию к снижению ОДТ ($\beta=-0,11$, $P=0,102$) в общей выборке.

Полученные результаты указывают на этно- и гендер-специфичный характер моделей полигенного риска и на общность генетических маркеров риска развития УД и СП, уровня тревожности у здоровых индивидов и клинических форм УД. Использование относительной длины теломерных повторов как прогностического критерия развития УД возможно на уровне тенденции.